

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508359

(P2005-508359A)

(43) 公表日 平成17年3月31日 (2005.3.31)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/52	A 6 1 K 9/52	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁)

(21) 出願番号	特願2003-537611 (P2003-537611)	(71) 出願人	504160091
(86) (22) 出願日	平成14年10月21日 (2002.10.21)		インノゲル アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月22日 (2004.4.22)		スイス国、ツーク、バーンホフシュトラ
(86) 国際出願番号	PCT/CH2002/000572		セ 1 1
(87) 国際公開番号	W02003/035044	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成15年5月1日 (2003.5.1)		弁理士 浅村 皓
(31) 優先権主張番号	101 52 125.1	(74) 代理人	100072040
(32) 優先日	平成13年10月23日 (2001.10.23)		弁理士 浅村 肇
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100102897
(31) 優先権主張番号	102 20 264.8		弁理士 池田 幸弘
(32) 優先日	平成14年5月6日 (2002.5.6)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 長沼 暉夫
		(72) 発明者	ミューラー、ロルフ
			スイス国、チューリッヒ、デルチハルデ
			2 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 澱粉ゲルを基剤とする成形体の製造

## (57) 【要約】

本発明は、澱粉ゲル、および活性成分、特にゼラチン不含軟質カプセルを含む成形体の製造方法に関する。軟質カプセルにおけるゲル化の問題を解決するために現在行われている方法と比較して、特に脆性や変化する条件における貯蔵安定性や吸収挙動に関して有意な改良を与える。本発明は、澱粉または熱可塑性澱粉と比較して低グリセラミック指数と、耐性を有するゼラチン不含軟質カプセルにも関する。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

澱粉ゲルを基剤とした成形体の製造方法であって、ゲルを少なくとも1種類の基剤澱粉と少なくとも1種類の網状構造形成性澱粉の全混合物からホモ結晶化および/またはヘテロ結晶化によって形成し、これらの成分は別々に且つ個別に調製することを特徴とする、方法。

## 【請求項2】

基剤澱粉を可塑化しまたは可塑化せず、特に少なくとも1種類の網状構造形成性澱粉を加えた後に可塑化し、網状構造形成性澱粉を溶解し、これらの成分を全混合物と一緒に加えた後にこの状態で、好ましくは分子分散方式で混合することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

10

## 【請求項3】

ゲルまたは網状構造形成が、全混合物の成形体への二次成形前または中にはたかだか部分的にしか起こらず、二次成形が完了した後に主としてまたは完全に起こることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項4】

少なくとも1種類の工程ゾーンにおいて、下記の段階：

- a) それぞれ1個の基剤澱粉を加え、
- b) それぞれ1個の基剤の澱粉にそれぞれ1個の第一の軟化剤を作用させ、
- c) それぞれ1個の基剤澱粉をそれぞれ1個の第一の流体に移し、それぞれ1個の第一の混合物を形成させ、
- d) それぞれ1個の網状構造形成性澱粉をそれぞれ1個の第二の流体にそれぞれ1個の第二の軟化剤の作用によって移し、
- e) それぞれの第二の流体をそれぞれの第三の流体に移し、
- f) 段階d)からのそれぞれの第二の流体および/または段階e)からのそれぞれの第三の流体を、段階a)-c)からのそれぞれの第一の混合物の1つに組込み、
- g) 段階a)-f)からのそれぞれの混合物を合わせて少なくとも1種類の好ましくは分子分散全混合物とし、
- h) 段階g)で形成した少なくとも1種類の全混合物から、少なくとも1種類のフィルムを成形し、
- i) 段階h)で形成した少なくとも1種類のフィルムを二次成形プラントに供給し、少なくとも1種類のフィルムから成形体を製造し、特に段階h)で形成した少なくとも1種類のフィルムを連続カプセル化プラント、例えば、回転ダイプラントに供給し、充填剤または活性成分を含む熱シールした軟質カプセルを製造し、
- j) 段階a)-h)またはa)-i)を完了した後に、段階g)で形成した少なくとも1種類の全混合物から、特にそれぞれ少なくとも1種類の網状構造形成性澱粉のそれぞれの高分子同士の高いホモ結晶化によっておよび/またはこれらのそれぞれの高分子とそれぞれ少なくとも1種類の基剤澱粉のそれぞれの高分子との間のヘテロ結晶化によって、澱粉網状構造の形成を開始し、
- k) 二次成形体、特に調整された温度及び空気中水分のプロファイルの下で調整することによる軟質カプセル、の水分含量又は所望される軟化剤を設定する段階、を含んでなることを特徴とする、請求項1-3のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

## 【請求項5】

段階d)-g)の少なくとも1つにおいて、特に段階f)の後であって段階h)の前に、軟化剤をこの方法から、例えば排気技術によって、少なくとも部分的に積極的に除去することを特徴とする、請求項1-4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項6】

段階d)において、網状構造形成性澱粉を含む第二の流体を過熱し、段階e)において、必要ならば、第三の流体を過冷却することを特徴とする、請求項1-5のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 7】

段階a)-g)の少なくとも1つにおいて、異種成核剤を少なくとも一回加え、および/または第二または第三の流体を段階e)中または後に超音波で処理することを特徴とする、請求項1-6のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

段階a)-g)の少なくとも1つにおいて、少なくとも1種類の添加剤をこの方法に加えることを特徴とする、請求項1-7のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

段階a)-g)の少なくとも1つにおいて、好ましくは段階a)-c)の1つにおいて、特殊な添加剤を加え、高粘度を有する生成澱粉ゲルがこの特殊な添加剤を高分散相の形態で含み、この相の平均流度が $50\mu-0.07\mu$ の範囲であり、好ましくは $20\mu-0.07\mu$ の範囲であり、更に好ましくは $7\mu-0.07\mu$ の範囲であり、特に $3\mu-0.07\mu$ の範囲であり、最も好ましくは $1\mu-0.07\mu$ の範囲であることを特徴とする、請求項1-8のいずれか一項に記載の方法。 10

## 【請求項 10】

段階h)で成形したフィルムを縦方向に2つに分け、これらを回転ダイプラントに、特に同じ距離にわたって且つ同一速度で、別々に供給し、熱シールした軟質カプセルの2つに分けたものが同一プレヒストリー(pre-history)を受ける、すなわち段階h)で同時且つ平行してフィルムに成形されることを特徴とする、請求項1-9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

段階a)-h)を2つの異なる工程ゾーンで平行して行い、回転ダイ法において熱シールした軟質カプセルの2つに分けたものが2種類の異なる工程ゾーンに由来する2種類のフィルムからなっていることを特徴とする、請求項1-10のいずれか一項に記載の方法。 20

## 【請求項 12】

軟質カプセルの成形体が請求項1-11のいずれか一項に記載の方法によって製造されることを特徴とする、成形体、特に軟質カプセル。

## 【請求項 13】

軟質カプセルを制御放出用途に用いることを特徴とする、請求項1-12のいずれか一項に記載の軟質カプセル。

## 【請求項 14】

成形体または軟質カプセルの少なくとも1層が、好ましくは請求項1-13のいずれか一項に記載の方法によって製造した澱粉ゲルからなることを特徴とする、多層成形体、特に多層軟質カプセル。 30

## 【請求項 15】

最大厚みが0.3mmのフィルム形態の軟質カプセル殻であって、このフィルムを乾燥し、この状態で最大43%の空気水分量を有する大気中に室温で置き、フィルムの重量が最早変化せず且つフィルムの水分含量が $W_{43}$ となるまでそこに貯蔵した後、且つ次にフィルムを少なくとも90%の空気水分量を有する大気中に室温で置き、重量が最早変化せず且つフィルムの水分含量が $W_{90}$ となるようにした後、水含量の差 $W_{90}-W_{43}$ が重量%で3%-25%であり、好ましくは3%-20%であり、更に好ましくは3%-17%であり、特に3%-13%であり、最も好ましくは3%-10%であり、最も特別には3%-7%であることを特徴とする、好ましくは請求項1-14のいずれか一項に記載の軟質カプセル殻。 40

## 【請求項 16】

散乱角 $3^\circ < 2\theta < 37^\circ$ の間で、7-14重量%の水を含む試料の広角X線回折曲線の非晶質画分から結晶性画分を分離することによって得られた結晶性画分が15%-100%であり、好ましくは25%-100%であり、更に好ましくは35%-100%であり、特に45%-100%であり、最も好ましくは60%-100%であることを特徴とする、好ましくは請求項1-15のいずれか一項に記載の軟質カプセル殻。

## 【請求項 17】

軟質カプセル殻が単相の透明な澱粉ゲル、特に回転ダイ法によって製造されたものからなることを特徴とする、好ましくは請求項1-16のいずれか一項に記載の軟質カプセル。 50

## 【請求項18】

軟質カプセル殻が添加剤の形態での耐性澱粉であって、特に、重量%での画分が1%-70%であり、好ましくは3%-50%であり、最も好ましくは5%-45%であるものを含むことを特徴とする、好ましくは請求項1-17のいずれか一項に記載の軟質カプセル。

## 【請求項19】

軟質カプセル殻がプレバイオティック効果(prebiotic effect)を有し、および/または類似する軟化剤含量を有するTPS軟質カプセル殻と比較して10%-95%低く、好ましくは20%-95%低く、最も好ましくは30%-95%低いグリセアミック指数を有することを特徴とする、好ましくは請求項1-18のいずれか一項に記載の軟質カプセル。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、成形体、特に活性成分を含むゼラチン不含澱粉ゲルを基剤とする軟質カプセルの製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来技術

従来技術によれば、軟質カプセルのような活性成分を含む成形体は、未だに主としてゼラチンを基剤として製造されている。しかしながら、BSE問題の結果、この用途のゼラチンを交換することが急務となってきた。ゼラチンの他の欠点は、それが動物性のものであり、従って菜食主義者、完全菜食主義者、ユダヤ人(適法でないため)、およびイスラム教徒(ブタゼラチン)がゼラチンを受け容れないことである。

20

## 【0003】

下記の要件が、この用途のゼラチン代替品に主として課せられる。すなわち、軟質カプセルの製造、特に回転ダイ法による製造、に用いるためには、ゼラチン代替品は加工条件下で少なくとも100%の伸びと少なくとも2MPaの強度を有するフィルムに成形することができ、これを単独で100℃を下回る温度で、好ましくはできるだけ低温で、熱シールすることができ、且つ胃で溶解または崩壊して、それに含まれる活性成分が放出されるものでなければならない。更に、成形して熱シールしたカプセルは、内容物に関する良好なバリアー特性と良好な貯蔵安定性を有するものでなければならず、すなわち、それらは10-40℃の範囲の温度および10-90%の範囲の空气中水分でできるだけ一定の特性を示すものでなければならない。更に、軟質カプセル殻を形成する物質は、ゼラチンに関して拮抗する価格のものでなければならない。

30

## 【0004】

ゼラチンの代替品はこれまでに開発されてきているが、これらは様々な欠点を有する。

## 【0005】

米国特許第5,342,626号明細書には、回転ダイ法による軟質カプセルの製造であって、カプセル殻がカラゲナン、マンナンゴム、ゲラン、またはこれらの植物多糖類の混合物からなるものが記載されている。しかしながら、このようなカプセルの機械特性は不十分であり、用いられる多糖類は幾つかの場合にはゼラチンと比較してかなり高価である。

40

## 【0006】

欧州特許第0,397,819号明細書には、小さな結晶性画分のみを有する熱可塑性澱粉の製造方法が記載されている。しかしながら、相当するフィルムの破断伸びは要求値よりかなり低く、熱シール性には問題がある。更に、カプセル特性は、空气中水分に著しい依存性を示す。

## 【0007】

欧州特許第0,542,155号明細書には、熱可塑性澱粉およびセルロース誘導体を含む混合物が記載されているが、これもまた不適切な機械特性を有し、また用いるセルロース誘導体が高価であるため、これに関して限定された拮抗性のものでしかない。

## 【0008】

50

WO 01/37817 A1には、高軟化剤含量を有する熱可塑性(TPS)澱粉を基剤とする軟質カプセルの製造方法が記載されている。しかしながら、これもまた生物分解性プラスチックとしてのTPSの進展の途上に現れているTPSの典型的な問題のある特性、すなわちそれらの生来の脆性および不都合な吸収挙動により、機械特性は空气中水分に強く影響され、軟質カプセルの領域においてゼラチン代替品としてのTPSの使用に関して不都合な効果も有する。この結果、相当するカプセルの貯蔵安定性は不十分であり、高軟化剤含量を有するものであっても、それらは脆化傾向を示し、特に低温および低空气中水分では破碎しやすくなる。

#### 【0009】

WO 02/38132 A2号明細書には、軟質カプセルの製造であって、澱粉および天然澱粉と比較して分岐度の低い少なくとも1種類の澱粉成分を含む溶液を製造した後、ゼラチン化することが記載されている。ゼラチン化は、この場合には、主として低分岐度の澱粉に基づいている。ゼラチン化が完了した後、この澱粉ゲルを成形法によってフィルムに成形し、その後それぞれの場合に2個のカプセル半分が形成される回転ダイ法を用いるカプセル化のゼラチンフィルムの代わりに加工し、活性成分を充填し、熱シールする。カプセル化が完了した後、カプセルを乾燥する。しかしながら、この解決法は、次のような欠点を有する：1) 分岐度の低い澱粉は、他の澱粉と共に溶解し、これらの澱粉は多量の溶媒を必要とするので、相当する少なくなった溶媒画分は低分岐度の成分を利用でき、その溶解度は劇的に限定される。従って、この未審査公開特許出願明細書に記載された条件下では、弱く生成したゲルしか得られない。低分岐度の澱粉の溶解度、従ってそれに続くゲル形成を改良するには、極めて高濃度の溶媒を用いなければならないが、次に形成したゲル強度は回転ダイ法には不十分である。2) ゲルが形成した後、生成した網状構造の結果、延性は限定される。回転ダイ法には少なくとも100%の伸びが必要であるのに、澱粉ゲルでは10からせいぜい40%の範囲の低い伸びしか得られず、これは、従来技術によれば脆いと一般に考えられ、例えば楕円カプセルのような普通に用いられる軟質カプセルを製造することはできない。ゲルフィルムの延性が限定されることにより、内部容積が小さな極めて「平坦な」カプセルしか得られず、これは市場によって受け容れられない。3) 軟質化TPSは幾分熱シールを行うことができるが、これは限定された範囲の澱粉ゲルについての場合であり、特に、少なくとも130℃がこの目的には必要であり(十分な熱シールは、この実行不可能な温度ではほとんど得られない)、すなわち、網状構造の少なくとも部分的溶解が必要であり、この理由により熱シール可能な市販し得る澱粉ゲルを基剤とした軟質カプセルは、提案された方法により実際に得ることはできない。未審査公開特許出願WO 02/38132 A2号明細書に記載された澱粉ゲルの他の変異体に関しては、上記の問題が一層顕著である。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

#### 発明

ゼラチン不含軟質カプセルの製造の現在の技術の問題の結果として、他の提案された解決法と比較して決定的な利点を得ることができる新規な方法を提案する。この方法は、澱粉および低分岐度の澱粉の溶液の代わりに、任意の澱粉であることができる、基剤澱粉を熱弾性的方法によって可塑化し、網状構造形成性またはゼラチン化性澱粉またはそのような澱粉の混合物を別個に溶解した後、基剤の可塑化澱粉に加え、好ましくは分子分散方式で混合し、まだ溶融体(ゲルではない)が存在している混合工程の結果、これを次の段階でフィルムまたはストリップに成形した後、これを回転ダイ法に供給することができるという事実に基づいている。ここで基本的に重要なことは、ゲルまたは網状構造の形成は、少なくとも部分的にはカプセル化段階前のフィルム製造後に開始し、これにより可塑化澱粉の良好な延性とその熱シート性が保持されることである。重要な画分での網状構造形成は、カプセル化が完了した後に所望されるだけであり、下記の利点を達成することができる：

#### 【0011】

1) 熱シールを完了した後に網状構造形成を開始することによって、回転ダイ法に求められる少なくとも100%の延性並びにシールシームの改良は、これが網状構造によって強化されるので、達成することができ、これは、シールシームがTPSの場合と同様に澱粉高分子のフッキング(hooking)に基づいているだけでなく、網状構造形成にも基づいており、熱シールされる軟質カプセルの両半分にそれぞれ属する澱粉高分子は、網状構造の弾性活性な架橋点を形成する微結晶によって相互結合しているという事実により簡単に説明できる。

#### 【0012】

2) カプセル化後に形成した網状構造は、弾性「内部強化」と見ることができ、一方では、軟質カプセルの強度が改良され、他方では、その粘度も向上する(脆性の減少)。カプセルの形成中に限定的に網状構造を形成させることによって、可塑化澱粉の溶融強度およびその延性を改良することもできる。高分子の剛性の結果、澱粉のみがこれらの高分子のフッキングを限定することができ、シールシームの溶融強度および強度も限定され、小さな部分的網状構造形成によって、フッキング点の機能を補完しまたは引き継ぐ微結晶によって形成される網状構造要素により改良を達成することができる。更に、弾性網状構造要素もフッキング点より効果的であり、これは特に堅い高分子の場合には、高分子を比較的緩い固定しかできない。もう一つの態様によれば、状況は、生成する成形体または軟質カプセルの成形前および/または中に小さな部分的網状構造形成の結果、網状構造要素によって互いに物理的に結合している様々な高分子によって分子量が擬似的に増加するようにも考えることができる。これにより、顕著な構造上の粘性挙動を生じ、溶融強度と溶融延性が増加する。網状構造形成の速度論は本発明の方法のパラメーターおよび処方によって容易に影響されるので、限定された網状構造形成を容易に調整することができる。TPSと比較して澱粉網状構造の粘度の改良(または脆性の減少)は、一方では、弾性「内部強化」によって得られるが、これは最大40%までの限定した伸びにしか適用されないが、最終の軟質カプセルについては十分以上であり、他方では、微結晶が十分に微細に分布しているときにはこれらの微結晶によって形成された網状構造の部分的結晶性によって得られる。更に微細に分布しているものは、主として非晶質マトリックスにおける微結晶によって形成される弾性網状構造であり、更に大きいものは、強度および粘度に関して、網状構造の正の効果である。網状構造要素の高分散分布は、基剤の可塑化澱粉に混合される網状構造形成性澱粉を含む溶液の高分散度によって達成される。例えば、混合工程中の高剪断粘度によって得ることができる分子分散混合物が、最適である。次に機械特性が再度低下する次の相分離は、適当な温度制御、および高分散混合物の熱力学的に不安定な状態を凍結させる高溶融粘度を設定することによって動力学的に抑制することができる。特に、分子分散混合によって、単相澱粉ゲルおよびヘテロ結晶化によって形成した澱粉ゲルを得ることができ、これらは完全に透明であり、最適な機械特性を有する。

#### 【0013】

3) 結晶性画分は非晶質画分と比較して水吸収が減少し、従って、ほぼ完全に非晶質であるTPSと比較して澱粉ゲルについて、かなり好ましい吸収挙動が得られ、一層低い空気中水分でのTPS軟質カプセルの顕著な脆性の欠点は、澱粉ゲルを用いることによって相殺することができる。室温で安定な構造型である普通に確立された「B」構造型と比較して、「A」構造型は水の画分のみを吸収することができるので、微結晶を結晶学的「A」構造型で得ることができるときには、この好都合な効果は特に顕著である。室温で準安定なA構造型を、適当な方法パラメーターによって、特に適当な温度制御またはこれに続く熱処理によって得て、凍結することができる。

#### 【0014】

4) 主として熱シール後の成形工程中にせいぜい部分的に形成した網状構造またはゲルによって得られる軟質カプセルの製造についての様々な利点の他に、水または胃液中で溶解するTPS軟質カプセルと比較しても差があり、網状構造は水および胃液に溶解しないが、膨潤する。軟質カプセルに用いられる網状構造形成性澱粉の壁厚みおよび画分について、澱粉ゲルは数分間以内で水または胃液中で膨潤し、それによって、その強度をほぼ完全に

喪失し、カプセルは容易に崩壊し、軟質カプセルに含まれる活性成分は何ら問題なく放出される。例えば、網状構造形成性澱粉の画分を増加することによって設定することができる一層高い網状構造密度では、澱粉ゲル軟質カプセルの分解を炭酸カルシウムのような普通に用いられる崩壊剤によって改良し、促進することができる。水性媒質中でのTPSと澱粉ゲルの異なる崩壊挙動は、2種類の異なるカプセルの間の独特且つ検証が容易な区別が、これにより可能である限り、重要である。網状構造形成性澱粉の画分を増加することにより提案の方法によって容易に得ることができる高網状構造密度では、膨潤が水または胃液で起こった後、生成する澱粉ゲルの膨潤度を、必要ならば、生成するカプセルが崩壊を防止するのに十分な強度を有するような範囲に限定することができる。このようにして、限定された範囲に膨潤したカプセル殻を介した活性成分の拡散によってカプセルに含まれるその成分を遅れて放出させることが可能になる。従って、制御された放出システムもまた、軟質カプセルの製造のために提案した方法に基づいて、実現することができる。

#### 【0015】

5) 澱粉ゲルを基剤とする軟質カプセルの他の利点は、澱粉ゲルが耐性澱粉に匹敵するプレバイオティックであることである。その価格は通常の澱粉よりしばしばかなり高いが、耐性澱粉は、そのプレバイオティック効果のために、添加剤として様々な食材にますます添加されるようになってきている。この効果は、澱粉ゲルを基剤とする軟質カプセルのおまけとしてある程度まで自動的に得られる。TPS軟質カプセルと比較してグリセアミック指数が低いので、耐性画分を含む軟質カプセルは糖尿病患者にも特に有利である。澱粉ゲルのプレバイオティック効果およびグリセアミック指数低下も、耐性澱粉と比較して一層顕著であるともいうべきである。澱粉ゲルを基剤とする軟質カプセルにおいて疑わしいゼラチンが含まれていないことの他に、これはもう一つの重要な因子であり、軟質カプセルだけでなく、カプセル殻自身も健康を促進するので、このような軟質カプセルの活性を更に増加することができる。耐性澱粉の様々な健康促進効果の中で、免疫系の刺激および結腸癌の阻止が特に今日的関心事である。

#### 【0016】

6) 基剤澱粉の混合工程および網状構造形成性澱粉の溶液中のプレバイオティック効果に関して特に最適化された澱粉ゲル粉末での添加および混合によって、澱粉ゲル軟質カプセル殻のプレバイオティック効果を更に増加させ、グリセアミック指数を更に減少させることができる。もう一つの利点は、粉末状のプレバイオティック澱粉は極めて限定された水吸収を示し、第二の相としてこの成分を含む軟質カプセルの吸収挙動を更に改良することができるという事実の結果として達成することができる。この高耐性の第二の相および澱粉ゲルマトリックスは物質については同一であるが、網状構造密度が異なることに関してのみ異なっているので、相カップリングには問題はない。

#### 【0017】

7) W0 01/37817 A1号明細書と比較して、部分結晶性または微結晶性ゲル構造の結果、水、ソルビトール、マルチトールまたはマンニトールのような軟化剤のより小さな画分を用いて、変化する空気中水分の下での吸収挙動、従って生成物特性を、この効果の結果として改良することもできる。

#### 【0018】

概して、ゼラチン不含軟質カプセルの領域における現在行われている解決法と比較して、機械特性、熱シールおよび吸収挙動に関する、特別に最適化した特性を有するあらゆる範囲の軟質カプセルを製造することができる方法の一層大きな許容度に関する、および軟質カプセルの領域でこれまでは考慮されてこなかった新規な特性、すなわち、澱粉ゲルを基剤とするプレバイオティック効果および澱粉またはTPSと比較して低いグリセアミック指数に関するあらゆる範囲の利点が提案した発明により得られ、この新技術が優れた市場と売上の機会を開発する。これは、ゼラチンの問題の他に、古いゼラチン技術が安価な模造品のために著しく魅力を失ってきた点で、ますます重要である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0019】

提案した方法は、単純化した方式で、完全にまたは部分的に可塑化し、軟化剤含量が比較的低い基剤澱粉または基剤澱粉の混合物を、分子分散方式で、少なくとも1種類の完全にまたは部分的に溶解した網状構造形成性澱粉、または軟化剤含量が比較的高い様々な網状構造形成性澱粉の少なくとも1種類の完全にまたは部分的に溶解した混合物と混合させるという事実を特徴とすることができる。これは、特に単一層澱粉ゲルの形成に重要な前提条件である。重要な工程処置は、網状構造形成性澱粉の過熱、および必要ならば、次の基剤澱粉との混合工程前の過冷却である。これらの2つの処置によって、網状構造形成を次に開始する温度を所望な範囲に設定することができ、特に網状構造形成の開始を計画して、生成する成形体またはカプセルの製造段階中に部分的網状構造形成が存在し、熔融強度および熔融延性が改良されるが、熱シールは悪影響を受けないようにすることができる。単相網状構造の形成は分子量が最も重要である成分の選択によって、および適当な方法パラメーターによるゼラチン化工程の速度論的制御によって行うことができる。次に、混合物をフィルムに成形でき、回転ダイ工程に供給される。

10

#### 【0020】

##### 基剤澱粉

任意の澱粉または任意のミール、並びに様々な澱粉および/またはミールの混合物を、基剤澱粉として用いることができる。基剤澱粉は、ゲル化可能であるかまたはそうでないものであることができる。基剤澱粉は、物理的および/または化学的に改質された任意の状態の方法に加えることができる。

20

#### 【0021】

望ましい基剤澱粉またはミールの例は、トウモロコシ、米、小麦、ライ麦、大麦、キビ、オート麦、スペルト小麦などの穀類、ジャガイモ、甘藷、タピオカ(イモノキ)、マランタ(クズウコン)などの根および球根、大豆、エンドウ、マンゴー、ハスなどの豆類および種子のような供給源のものである。更に、他の供給源の澱粉およびミール、例えば、サゴ、ヤムイモなども好適である。更に、グリコーゲンを用いることもできる。

#### 【0022】

澱粉は、例えば、ワキシートウモロコシ、ワキシー米、ワキシージャガイモ、高アミローストウモロコシ、インディカ米、ジャポニカ米などの培養または遺伝子工学処理法によって改質することができ、それらは、例えば、酸転換、熱転換、架橋、アセチル化、ヒドロキシエチル化、ヒドロキシプロピル化、ホスホリル化、グラフト反応、アミラーゼとの反応などの化学的方法によって改質することができ、それらは、例えば、(部分的または完全な)ゲル化、可塑化、阻害(inhibition)などの物理的方法によって改質することができ、またはそれらは、培養、遺伝学的方法、化学および物理的方法の組合せによって改質することもできた。

30

#### 【0023】

改質澱粉の例は、シン-ボイリング(thin-boiling)澱粉、冷水可溶性澱粉、予備ゲル化澱粉、ヒドロキシプロピル化澱粉、デキストリン、マルトデキストリン、限界デキストリン、オリゴ糖、カチオン性澱粉、澱粉エーテル、分画によって得られる澱粉である。

#### 【0024】

特に興味深いものは、アミロペクチン画分の平均鎖長CLが少なくとも20であり、好ましくは少なくとも22であり、更に好ましくは少なくとも24であり、最も好ましくは少なくとも26である基剤澱粉である。

40

#### 【0025】

更に、特に興味深いものは、アミロペクチン画分の青色値(BV)が少なくとも0.10であり、好ましくは少なくとも0.13であり、更に好ましくは少なくとも0.16であり、最も好ましくは少なくとも0.18である基剤澱粉である。

#### 【0026】

また、アミロペクチン画分のヨウ素親和性(IA)が、100g当たりのg数で少なくとも0.4であり、好ましくは少なくとも0.6であり、更に好ましくは少なくとも0.8であり、最も好ましくは少なくとも1.0である基剤澱粉も特に興味深い。

50

## 【0027】

基剤澱粉の分子量 $M_w$ (重量平均)に関して、特に興味深いものは、重量平均が10,000g/モルを上回り、好ましくは50,000g/モルを上回り、更に好ましくは100,000g/モルを上回り、最も好ましくは500,000g/モルを上回る澱粉である。

## 【0028】

網状構造形成性澱粉

網状構造形成性澱粉は、下記の方法で定義することができる：

## 【0029】

1. 第一の定義によれば、これらは、適当な条件下でゲルを形成することができる澱粉またはミールであることができる。その例外は、極めて長いゲル化時間(数日-数週間)を要した後に、極めて弱いゲルのみを形成する純粋なアミロペクチンゲルのようなゲルである。網状構造形成性澱粉は天然のものであることができ、または物理的および/または化学的に改質されたものであることができる。

10

## 【0030】

1A. この要件を満足する澱粉の一群は、アミロース含量が少なくとも10%であり、好ましくは少なくとも20%であり、更に好ましくは少なくとも30%であり、最も好ましくは少なくとも50%である天然または改質澱粉である。特に適当なものは、例えば、高アミロース澱粉、特にアミロース含量が約100%までであることができる高アミローストウモロコシ澱粉、アミロース含量が25%を上回るエンドウ澱粉、または任意の供給源のアミロースである。

20

## 【0031】

1B. もう一つの群の網状構造形成性澱粉は、化学的および/または酵素分解、特に脱分岐(debranching)によって得ることができる。 $\alpha$ -アミラーゼ、 $\beta$ -アミラーゼ、グルコアミラーゼ、 $\alpha$ -グルコシダーゼ、エキソ- $\alpha$ -グルカナーゼ、シクロマルトデキストリン、グルカノトランスフェラーゼ、プルラーゼ、イソアミラーゼ、アミロ-1,6-グルコシダーゼ、またはこれらのアミラーゼの組合せのようなアミラーゼを、酵素分解に用いることができる。特に上記群の澱粉由来の澱粉を、分解の出発物質として用いることができる。澱粉の化学的、非酵素分解の一例は、塩酸のような酸による加水分解である。

## 【0032】

2. 網状構造形成性澱粉のもう一つの定義は、分岐度 $Q_b$ に関し、分岐度が0.01未満であり、好ましくは0.005未満であり、更に好ましくは0.002未満であり、最も好ましくは0.001未満であり、特に0.0001未満である。

30

## 【0033】

3. 更に、溶解が起こった後に結晶化することができるが、他の澱粉の非存在下ではゲルではなく微結晶分散液を形成することができる主として線状の澱粉も網状構造形成性澱粉と呼ばれる。このような澱粉の平均重合度DPは典型的には100未満であるが、非網状構造形成性でもまたは網状構造形成性であることもできる澱粉の存在下では、ヘテロ結晶化(heterocrystallisation)によってゲルを形成することができる。この種の網状構造形成性澱粉に関しては、平均鎖長CLまたは平均重合度が少なくとも10であり、好ましくは少なくとも20であり、更に好ましくは少なくとも30であり、最も好ましくは少なくとも50である澱粉が興味深い。澱粉の場合には、このような網状構造形成性澱粉は、例えば、それ自身はゲルを全く形成することができないがアミロペクチンと共にアミロースゲルに匹敵するゲルを形成する脱分岐マルトデキストリンであることができる。

40

## 【0034】

4. 他方では、網状構造形成性澱粉は、高分子が線状画分を含み、これらの線状画分が平均重合度DPが30を上回り、好ましくは50を上回り、最も好ましくは80を上回り、特に100を上回り、最も特別には140を上回る主または側鎖であることができるものであることを特徴とすることもできる。

## 【0035】

5. また、もう一つの群の網状構造形成性澱粉は、アミロース-アミロペクチン混合物の

50

分画によって、例えば、示差アルコール沈澱による分画によって得ることができ、アミロースと中間体画分は網状構造形成性澱粉として用いることができるものである。

【0036】

本発明によれば、条件1-5の少なくとも1個を満足する澱粉は網状構造形成性澱粉と呼ばれる。また、成分および/または混合物が上記条件の少なくとも1個を満足する混合物も、網状構造形成性澱粉と呼ばれる。

【0037】

場合によっては、原則として、どのような網状構造形成性澱粉も基剤澱粉として用いることができるので、基剤澱粉および網状構造形成性澱粉は物質の点からは同一であるといえることができる。従って、基剤澱粉と網状構造形成性澱粉との相違はいかなる場合も材料の種類ではなく、むしろこれらの用語はまた方法に関連して定義されなければならない。網状構造形成性澱粉は、網状構造を形成するその潜在力が最適に開放される方法で処理されるが、適当な溶解および過冷却工程のない基剤澱粉の場合にはこれは必要でない。

【0038】

方法

1. 網状構造形成性澱粉の溶解および必要な場合の過冷却

網状構造を形成する潜在力は、網状構造形成性澱粉を適当に溶解することによってのみ開放される。例えば、熱可塑性澱粉の製造に普通に用いられるような可塑化の結果として、これはせいぜい部分的にのみ確保され、または低軟化剤濃度では、極めて高温が必要とされ、熱分解が著しくなる。網状構造形成性澱粉の溶解工程は、多段階且つ複雑な工程である。溶解工程は、通常は数℃の温度範囲にわたり、完全な溶解が生じるまで連続的な規則構造が溶解する。温度範囲も、濃度によって著しく変化する。溶解工程は、更に剪断による機械的応力によっても変化して、溶解は更に低温で生じることができ、また圧力、溶解時間、加熱速度、およびpHによっても変化する。

【0039】

しかしながら、溶液の過熱が好ましく、完全な溶液と従って標準化が達成されるのである。過熱は、溶液温度より高い温度を加える工程として理解される。次いで、網状構造形成に有効な核を、相当する良好な機械特性を有する極めて微細な構造を有する網状構造、特に単相ゲルを製造することができる定義された過冷却によって、更に多数および高効率で得ることができる。従って、溶解および過冷却工程の様々なパラメーターが、基剤の澱粉との混合工程の後に得られるゲルの構造および特性にとって最も重要である。

【0040】

様々な網状構造形成性澱粉を一緒に溶解し、過冷却し、次いで基剤澱粉と混合することができる。しかしながら、様々な網状構造形成性澱粉は異なる溶解および核形成特性を有するので、それらを別個に調製してそれらを別個に混合工程に加えることが理に適っていることもよくある。

【0041】

網状構造形成性澱粉は網状構造形成性澱粉の線状画分と複合体を形成する脂質およびタンパク質を含み、従ってこれらの線状画分は網状構造形成には最早利用できないので、更に高い脂質およびタンパク質画分の場合にはこれらの物質は予め抽出によって除去することが示唆される。しかしながら、それらは、溶解工程の後に溶液から沈澱する次の過冷却中に濾過によって工程から除去することもできる。好ましくは、タンパク質の画分が無視し得るほど小さなものでしかない根または球根の澱粉からの網状構造形成性澱粉が用いられる。

【0042】

溶解および過冷却工程のパラメーターは、下記の通りである：

1. 段階d)およびe)における網状構造形成性澱粉の重量%での軟化剤含量 $WM_d$ は、40%-99%の範囲であり、好ましくは45%-97%の範囲であり、更に好ましくは50%-95%の範囲であり、最も好ましくは60%-92%の範囲である。

【0043】

10

20

30

40

50

2. 段階d)およびe)における移行中の圧力Pは、それぞれの温度における水蒸気圧 $p_v(T)$ と同一であり、好ましくは $2p_v(T)$ の最大値と同一であり、更に好ましくは $5p_v(T)$ の最大値と同一であり、特に $10p_v(T)$ の最大値と同一であり、最も好ましくは $100p_v(T)$ の最大値と同一である。

【0044】

3. 過熱温度

$T_{LÜ}$

は、段階d)では少なくとも120℃であり、好ましくは少なくとも140℃であり、更に好ましくは160℃であり、特に少なくとも180℃であり、最も好ましくは少なくとも200℃である。この温度は最大260℃までとすることができ、このような高温は極めて短時間しか用いることができない。高温

10

$T_{LÜ}$

は溶液に安定化効果を有し、すなわち

$T_{LÜ}$

が高くなれば、溶液が後まで安定なままである温度が低くなり、これによりこの方法の許容範囲は増加する。溶液を基剤澱粉と混合した後に網状構造形成の開始を制御するのに、高温

20

$T_{LÜ}$

は特に重要である。

$T_{LÜ}$

が高くなれば、網状構造形成が次に始まる温度は低くなる。

【0045】

4. 段階d)における移行の所要時間 $\Delta t_d$ は、最大7分間であり、好ましくは最大3分間であり、更に好ましくは最大1分間であり、特に最大0.5分間であり、最も好ましくは最大0.2分間であり、最小時間は5秒間である。移行時間が短いことが、熱分解を抑制するには高温

30

$T_{LÜ}$

で特に重要である。

【0046】

5. 段階d)における移行中の加熱速度 $v_d$ は、少なくとも1℃/分であり、好ましくは少なくとも10℃/分であり、更に好ましくは少なくとも50℃/分であり、特に少なくとも100℃/分であり、最も好ましくは少なくとも200℃/分であり、最大加熱速度は約300℃/分である。高加熱速度は、網状構造形成性澱粉が高濃度、これらの澱粉が高分子量、段階d)における高温

40

$T_{LÜ}$

で、および網状構造形成性澱粉の熱分解を抑制するのに特に重要である。

【0047】

6. 段階e)における温度 $T_{L1}$ は、

最大0.9 $T_{LÜ}$

であり、更に好ましくは最大100℃であり、特に最大70℃であり、最も好ましくは最大30℃である。最低温度は約0℃である。高い過冷却の設定および高核数の設定には、低温 $T_{L1}$ が重要である。これは、一般に、網状構造形成性澱粉を含む溶液の過冷却がほとんど重要

50

でないときには、高膨潤度を澱粉ゲル軟質カプセルに設定すべきであるので、最低膨潤度の高強度網状構造の製造に重要である。

【0048】

7. 段階e)における移行の所要時間 $\Delta t_e$ は、最大7分間であり、好ましくは最大3分間であり、更に好ましくは最大1分間であり、特に最大0.5分間であり、最も好ましくは最大0.2分間であり、最短時間は約5秒間である。網状構造形成性澱粉の網状構造形成または結晶化が開始することなく高過冷却 $\Delta T_{LV}$ および高核数 $Z_k$ を得るには、高強度網状構造に関して時間を短くすることが重要である。澱粉ゲル軟質カプセルについては、これらのパラメーターおよび効果は、二次的なものである。

【0049】

8. 段階e)における移行の際の冷却速度 $v_c$ は少なくとも5℃/分であり、好ましくは少なくとも30℃/分であり、更に好ましくは少なくとも70℃/分であり、特に少なくとも110℃/分であり、最も好ましくは少なくとも200℃/分であり、最大冷却速度は約300℃/分である。冷却速度を高くすることによって、網状構造形成性澱粉の網状構造形成または結晶化が開始することなく第二の流体 $Z_k$ の核数を高くすることができる。

【0050】

9. 段階d)およびe)のpHは、澱粉については5-12の範囲であり、好ましくは6-12の範囲であり、更に好ましくは7-12の範囲である。pHを高くすることによって、網状構造形成性澱粉の溶解が容易になる。必要ならば、段階g)における全混合物のpHを塩または塩基を加えることによって所望な値、好ましくはpH 6-8に調整することができる。

【0051】

10. 段階d)および/またはe)およびf)における剪断速度 $G_d$ は、少なくとも10/秒であり、好ましくは少なくとも100/秒であり、更に好ましくは少なくとも1000/秒であり、特に少なくとも10,000/秒であり、最も好ましくは少なくとも50,000/秒である。最大剪断速度は、約100,000/秒である。高剪断速度によって、段階d)において、特に高分子量を有する網状構造形成性澱粉の溶解度を著しく改良することができ、従って一層高濃度を処理することができる。段階e)では、高剪断速度とすることによって、早期網状構造形成が防止される。

【0052】

上記条件1-10に準じて処理された澱粉を、次に基剤澱粉と混合して、網状構造を得るが、網状構造形成性澱粉および基剤澱粉は、いずれも網状構造形成に寄与している。

【0053】

網状構造形成性澱粉または方丈構造形成性澱粉の混合物を上記の条件に準じて溶解し、必要ならば過冷却した後、これらを基剤澱粉と直接混合することができるが、2種類以上の溶液を最初に合わせて、混合した後、基剤澱粉に加える。場合によっては、調製した網状構造形成性澱粉をそれぞれ異なる基剤澱粉の第一の流体に混合した後、これらの混合物を合わせて全混合物を形成することもできる。

【0054】

2. 基剤澱粉と網状構造形成性澱粉の混合

基剤澱粉と網状構造形成性澱粉の分子分散混合物は、特に単相ゲルを得るのに重要な要件である。このような混合物は、剪断および高剪断速度を用いて得ることができる。分子分散またはほとんど分子分散混合物が得られたならば、工程の速度制御によって相分離を制限または完全に防止することができる。これは、冷却速度の相当する制御であって、単相の熱力学的に準安定状態を固定することができることを意味する。

【0055】

1. 網状構造形成性澱粉を加える前の段階c)における基剤澱粉の重量%での軟化剤含量 $WM_1$ は5%-90%であり、好ましくは5%-70%であり、更に好ましくは5%-60%であり、特に5%-50%であり、最も好ましくは5%-45%である。

【0056】

2. 段階g)における澱粉混合物の平均分岐度 $Q_b$ は、通常は一般に著しく一層強く分岐した

10

20

30

40

50

基剤澱粉と混合した結果として用いられる網状構造形成性澱粉の平均分岐度より高く、 $Q_0$ は0.05未満であり、好ましくは0.02未満であり、更に好ましくは0.006未満であり、特に0.003未満であり、最も好ましくは0.001未満である。

【0057】

3. 段階g)の直後の重量%での軟化剤含量 $WM_2$ は80%未満であり、好ましくは75%未満であり、更に好ましくは70%未満であり、特に65%未満であり、最も好ましくは60%未満である。最小軟化剤含量 $WM_2$ は、15%である。

【0058】

4. 第一の流体を第二の流体と混合する間の剪断速度 $G_g$ は、少なくとも10/秒であり、好ましくは少なくとも100/秒であり、更に好ましくは少なくとも1000/秒であり、特に少なくとも10,000/秒であり、最も好ましくは少なくとも50,000/秒である。最大剪断速度は、約100,000/秒である。高剪断速度によって、好ましくは、生成する高網状構造密度 $N_0/V_0$ 、特に単相網状構造の要件である流体の分子分散混合物が得られる。更に、高剪断速度 $G_g$ の結果、網状構造要素を形成する多数の極めて小さな可能な微結晶が得られる。

【0059】

5. その上、網状構造密度は、網状構造が適当な異種成核剤によって混合物で形成した後増加させることができる。網状構造形成に有効な核の数 $Z$ は、次に $Z = Z_K + Z_N$ (式中、 $Z_K$ は第二の流体における核の数であり、 $Z_N$ は異種核の数である)によって与えられる。

【0060】

6. 段階g)の混合物において段階d)-f)に準じて処理した網状構造形成性澱粉の濃度は、重量%で1%-95%であり、好ましくは2%-70%であり、更に好ましくは3%-50%であり、特に3%-30%であり、最も好ましくは3%-25%である。第二および第三の流体で高濃度の網状構造形成性澱粉を用いることによって、それに相応して、基剤澱粉と混合した後に混合物中で網状構造形成性澱粉を高濃度で得ることができ、これにより高網状構造密度、従って高網状構造強度を得ることができる。

【0061】

段階a)-g)の少なくとも1つにおいて、少なくとも1種類の軟化剤を少なくとも部分的に工程から除去することができ、これは、相分離は分子の移動度を制限しながら軟化剤含量を減少させることによって抑制することができるので、特に段階g)で重要である。

【0062】

3. フィルム成形、二次成形および網状構造形成

網状構造形成性澱粉を第一の流体に分散し、添加剤を混合し、軟化剤含量 $WM_3$ を調整し、混合物の温度を $T_3$ とした後、フィルムを製造する。フィルムを縦方向に2つに分割することができ、2つに分けたものを二次成形プラントに供給することができ、製造され、充填され、熱シールされた軟質カプセルの2つに分けたものは、2つのフィルムの半分から生じている。あるいは、2つのフィルムを一度に平行して製造することもでき、これを次に二次成形プラントに供給する。網状構造形成は、温度を低下させることによって、生成する軟質カプセルへの二次成形の直前または中に開始する。網状構造形成の開始を制御するためのもう一つの可能性は、網状構造形成性澱粉の選択および濃縮にあり、網状構造形成またはゲル化が開始する温度に関して広い自由度が利用可能である。ゲル化温度に影響するもう一つの可能性は、溶解または過熱温度、過冷却、および工程段階d)およびe)の他のパラメーターの選択にある。高伸びが用いられる生成する軟質カプセルへの二次成形中に、網状構造形成は決して完了してはならないのであり、これは必然的に材料の引き裂きを生じるからである。しかしながら、完全に展開した網状構造に関して数%の小さな割合の網状構造形成が、有利であるとすることができ、溶融体の構造粘度、従ってその延性が改良されるからである。この工程は、網状構造形成が軟質カプセルの半分の熱シールの後に網状構造形成が主として起こるように制御される。この後は、できるだけ速い網状構造形成が好都合である。これは、例えば、低空气中水分の低温気流中で簡単に冷却される生成する軟質カプセルによって促進することができる。その結果、軟質カプセルは強度が増し、それらの表面は、ゲル化の結果、ほとんど粘着性がなくなり、カプセルの他の処理が単純

化される。

【0063】

低軟化剤含量のゲルまたは網状構造は透明であり、微結晶の粒度が可視光線の波長を下回るので、微結晶が光線を散乱することができないからである。これは、処置を採用した結果、極めて小さな粒度の微結晶を得ることができるようになったことを示唆している。このような透明ゲルは、単相ゲルとして記載されている。軟化剤含量を更に高くすると、粒度が可視光線の波長のオーダーの大きさかまたはそれを上回る大きめの微結晶が形成され、従ってこれが光線を散乱することができ、従って透明ではなく、通常のゲルで見ることができるように乳白色となる。しかしながら、透明度は軟化剤含量によって制御されるだけでなく、網状構造形成性澱粉の溶液の分散度、その全混合物中の濃度、粘度、および特に段階d)およびe)におけるパラメーターも重要である。

10

【0064】

段階a)-k)は、好ましくは、工程スペースの適当な工程ゾーンが少なくとも1個のミキサーである少なくとも部分的領域では連続的に行われ、段階a)-g)は、少なくとも1個のミキサーの連続区分では連続的に起こり、段階h)およびi)は、少なくとも1個のミキサーの後の成形または二次成形ユニットで起こる。少なくとも1個のミキサーは一軸スクリュウまたは二軸スクリュウまたは多軸スクリュウまたはリング押出機、またはコニーダー、またはスタティックミキサー、またはイストラルミキサー、または攪拌機ボールミル、または別の工程伸長部であり、温度、圧力および剪断を制御することができるものであることができる。現在用いられている熱可塑性成形法を用いて、フィルム、例えば、広いスリットノズルの後セクションローリングを介して押出したものを製造することができる。二次成形プラントは、好ましくは、連続作業カプセル化プラント、例えば、回転ダイプラントである。この方法の他の変法では、段階a)-c)を予め行い、熱可塑性澱粉の顆粒を得て、これを輸送して、中間体貯蔵に入れることができる。次に、熱可塑性澱粉を再度溶融体に変換した後、この溶融体を段階f)およびg)で、段階d)およびe)に準じて調製した1種類以上の網状構造形成性澱粉の溶液と混合することができる。

20

【0065】

軟質カプセルの形状には制限はなく、これらは任意形状であることができ、更に、二および多室カプセルを製造することもできる。ペースト状物質に対する液体、粉末、ビーズ、顆粒などのような従来技術による充填剤を、充填剤として用いることができる。軟質カプセルの他に、塗料ボール、および従来技術による軟質カプセルのカプセル化法を用いて製造される他の生成物を製造することもできる。更に、多層成形体、特に多層の軟質カプセルの層を、提案した方法によって製造されるフィルムを用いて製造することができる。他の層は、例えば、PEG、アルギン酸塩、カラゲナン、またはHPMCのような改質セルロースからなることができる。

30

【0066】

軟化剤

従来技術による澱粉または熱可塑性澱粉に対する溶媒、軟化剤および軟化剤混合物として適する同じ溶媒、軟化剤および軟化剤混合物を、軟化剤として用いることができ、これらは、好ましくは下記の群：

40

水、グリセロール、グリセロールエトキシレート、ポリグリセロール、ジグリセロールヘデカグリセロール、ポリグリセロールモノエトキシレート、グルコースとエチレンオキシドの反応生成物、グルコースモノエトキシレート、グルコシド、ブチルグルコシド、 $\alpha$ -メチルグルコシド、マルトース、グルコトリ-および高級グルコポリサッカライド、単糖およびオリゴ糖シロップ、アルコール、ポリアルコール、ブタノール、エリトリトール、ペンタエリトリトール、トリエチロールプロパン、トリメチロールプロパン、トリエチルプロパンモノエトキシレート、プロパンジオール、ブタンジオール、ペンタジオール、ヘキサジオール、ヘキサントリオール、3-20のモノマー単位を有するポリビニルアルコール、完全にまたは部分的にポリビニルアルコールに加水分解されたポリビニルアセテート、トリヒドロキシメチルアミノメタン、アミノアルコール、脂肪アルコール、アミン、ヒ

50

ドロキシアルキドアミン、エチレンジアミン、アミド、エステルアミド、ホルムアミド、酸アミド、スルホキシド、DMSO、第四アンモニウム化合物、グリコール、エチレングリコール、エチレンジグリコール、エチレントリグリコール、プロピレングリコール、プロピレンジグリコール、プロピレントリグリコール、ネオペンチルグリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリグリコール、ピロリドン、2-ピロリドンまたは1-メチル-2-ピロリドン、カプロラクタム、ポリカプロラクタム、ソルビトール、ソルビトールアセテート、ソルビトールジアセテート、ソルビトールモノエトキシレート、ソルビトールジプロポキシレート、ソルビトールジエトキシレート、ソルビトールヘキサエトキシレート、カルボキシメチルソルビトールの塩、アミノソルビトール、マルチトール、マンニトール、マンニトールモノアセテート、マンニトールモノエトキシレート、キシリトール、アラビトール、アドニトール、イジトール、ガラクトース、アリトール、酸、カルボン酸、ギ酸、酢酸、コハク酸、無水コハク酸、アジピン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、ヒドロキシ酪酸、マレイン酸、脂肪酸、ジメチルスルホキシド、尿素、この群の化学的に改質した、特にエステル化によって得られた成分、この群の成分の混合物

から選択される。

#### 【0067】

軟化剤または軟化剤混合物は、通常は段階b)で基剤澱粉におよび段階d)で網状構造形成性澱粉に添加され、他の軟化剤を段階a)、c)、e)、f)またはg)の少なくとも1つにおいてこの方法に加えることもできる。段階b)での軟化剤の添加は省略することができ、この場合には段階c)も省くことができ、相当する基剤澱粉を段階g)で全混合物に混合すると同時に流体に転換し、または可塑化する。

#### 【0068】

必要であれば、軟化剤を少なくとも1つの段階、例えば、ガス放出技術によって、特に段階f)およびg)の少なくとも1つにおいてこの方法から除去することができる。これは、低軟化剤含量および高膨潤強度を有する軟質カプセル(制御放出カプセル)の製造に特に重要である。

#### 【0069】

W0 01/37817 A1号明細書と比較すると、部分結晶性または微晶質ゲル構造の結果として、他の軟化剤、例えば、ソルビトール、マルチトールまたはマンニトールを一層小画分で用いて、変化する条件下での吸収挙動、および生成物特性を改良することができる。

#### 【0070】

##### 添加剤

##### 1. 異種成核剤

異種成核剤は、特に低軟化剤含量 $WM_0$ の工程に段階a)-g)の少なくとも1つで加え、困難な条件下で網状構造形成を促進し、網状構造密度を増加させることができる。それらは、下記の群:

ナノ粒子:単糖、オリゴ糖および多糖類のナノ粒子、微晶質セルロース、表面処理した微晶質セルロース、微晶質多糖類、微晶質澱粉、無機微結晶およびナノ微結晶、例えば、窒化ホウ素、ソルビトール誘導体、特に3,4-ジメチルジベンジリデンソルビトール、酸化チタン、炭酸カルシウム、ナノ粘土、この群の要素の混合物

から選択される。

#### 【0071】

##### 2. 核安定剤

核安定剤は、段階d)-f)の少なくとも1つで網状構造形成性多糖類の混合物に加え、特に網状構造形成性澱粉の高濃縮流体での微結晶の生長を抑制することができる。核安定剤として一般に用いられるものは、高分岐状多糖類であり、これは、数日または数週間後でもゲルを全く形成しないかまたはごく弱いゲルしか形成しない。例は、グリコーゲン、アミロペクチンまたはアガロペクチンである。青色値が0.08未満でありおよび/またはヨウ素親和性が0.7g/100g未満のアミロペクチンが好ましく用いられる。

## 【0072】

## 3. 添加剤

添加剤は、段階a)-g)の少なくとも1つで加え、加工性を向上させ、網状構造形成に影響を与え、重量%で0.01%-10%、好ましくは0.02%-7%、更に好ましくは0.03%-5%の画分を有する生成物特性を改質することができる。とりわけ、熱可塑性澱粉の製造についての従来技術に相当する添加剤およびアジュバントを、澱粉ゲルについて用いることもできる。添加剤は、特に下記の群の物質：

食品添加剤、特に酸化防止剤および食品安定剤、グリセロール誘導体、モノ-、ジ-およびトリグリセリドおよびそれらのステアリン酸塩、グリセロールモノステアレート、(特に食用脂肪酸の)ポリグリセロールエステル、食用脂肪酸のモノ-、ジ-、またはトリグリセリド、ポリエチレングリコール、(特に食用脂肪酸の)ポリエチレングリコールエステル、レシチン、非イオン性およびイオン性湿潤剤および界面活性剤、乳化剤、錯生成剤、アミロース錯生成剤、Na-2-ステアロイルラクテート、脂肪族アルコール、脂肪酸、特にステアリン酸、脂肪族および芳香族エステル、ピリジン、ショ糖、ショ糖エステル、特に食用脂肪酸のショ糖エステル、脂肪、脂肪酸エステル、ワックス、特に植物性ワックス、例えば、カルナウバワックス、カンデリラワックス、木ロウ、オウリキューワックス、ミリカ・ゲイルワックス、ホホバワックス、ポリオレフィンワックス、天然樹脂、セラック、キチン、コラーゲン、カゼイン、単糖およびオリゴ糖、デキストラン、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、特に植物ポリペプチド、セルロース、セルロース誘導体、特にヒドロキシプロピル化セルロース、ヒドロコロイド、特にアルギン酸塩、カラゲナン、ガラクトマンナン、グルコマンナン、色素、食品として使用可能な物質、調味料、この群のヨウ素の混合物

から選択される。

## 【0073】

## 4. 充填剤

充填剤は、段階a)-g)の少なくとも1つで加え、材料の特性を改質し、および/または1kg当たりの特定の原料価格を引き下げることができる。一般に好ましいものは、従来技術によるプラスチックおよびバイオプラスチック技術で用いられる充填剤であり、これらは、特に下記の群：

鉱物、特に二酸化チタン、タルク、粘土、木粉、リグニン、繊維、特に綿、麻繊維、亜麻、ラミー、ジュート繊維のような天然繊維、スス、粘土、天然澱粉、インヒビテッド澱粉(inhibited Starch)、架橋澱粉、アミロース含量が40%を上回る澱粉、これらの群の混合物から選択される。

## 【0074】

## 5. 崩壊剤

従来技術による生薬で用いられる材料、例えば、アルカリおよびアルカリ土類イオンの炭酸および炭酸水素塩、特に炭酸カルシウムを崩壊剤として用いることができる。更に、アミラーゼも好ましい。崩壊剤または崩壊剤の混合物を、段階a)-c)またはg)の1つで計量して加えることができる。

## 【0075】

## 6. 特殊な添加剤

澱粉ゲルマトリックスに分離相として存在する特殊な添加剤は応力ピークを緩和することができるので、ゲルの粘度をゴムの様な材料の特殊添加剤によって大幅に改良することができる。特殊添加剤は、好ましくは下記の群：

グーアガムまたはイナゴマメ核粉のようなガラクトマンナン、ペクチンで、特にラムノガラクトツロナンおよびプロトペクチン、デキストラン、キサンタン、チモサン、アルギン酸塩、寒天、アガロース、トチャカおよびカラゲナンのような海塩からのヒドロコロイド、フルセララン(furcellaran)、リチェニンおよびイソリチェニンのような地衣類からのヒドロコロイド、またはトラガカントゴム(Astragalus gum)、カラヤゴム、アラビヤゴム、クチラゴム(Kutira gum)のような樹木の滲出液としてのヒドロコロイド、イヌリン、ラ

10

20

30

40

50

テックス、キチン、キトサン、コラーゲン、カゼイン、これらの群の要素の混合物から選択される。

#### 【0076】

最適の結果を得るには、マトリックスにおけるこの相をできるだけ微細に分布させることが重要である。特殊な添加剤の同一画分については、粘度利得はマトリックス中のその分布および粒度によって明らかに変化する。これは、一方では、特殊な添加剤を予めできるだけ微細な粉末とすることによって、また他方では、この添加剤を予め膨潤させた後、低軟化剤含量の天然状態の基剤澱粉に加えることによって可能となる。混合中の剪断力の作用の結果、特殊な添加剤の膨潤した柔らかな粒子を硬質の天然澱粉粒子によって粉碎し且つ摩砕して、それに相応する特殊な添加剤の微細な分散相を得ることができる。

10

#### 【0077】

特殊な添加剤を混合して特殊な添加剤の高分散相を得るための条件は、下記の通りである：

#### 【0078】

A. 特殊な添加剤が、添加時における軟化剤含量が重量%で5%-90%であり、好ましくは11%-90%であり、更に好ましくは18%-90%であり、特に26%-90%であり、最も好ましくは33%-90%である。水は、好ましくは軟化剤または膨潤剤として用いられる。

#### 【0079】

B. 水含量が5%-20%の特殊な添加剤の平均粒度分布が、 $150\mu - 0.1\mu$ の範囲であり、好ましくは $100\mu - 0.1\mu$ の範囲であり、更に好ましくは $50\mu - 0.1\mu$ の範囲であり、特に $10\mu - 0.1\mu$ の範囲であり、最も好ましくは $5\mu - 0.1\mu$ の範囲である。(1 $\mu$ =1マイクロメートル=1 $\mu$ m)

20

#### 【0080】

C. 特殊な添加剤を、基剤澱粉に天然の、予備ゼラチン化した、部分的にまたは完全に可塑化した状態で、段階a)-c)の少なくとも1つで、好ましくは段階a)で加え、基剤澱粉のこの時点における軟化剤含量が、重量%で1%-50%の範囲であり、好ましくは1%-30%の範囲であり、更に好ましくは1%-20%の範囲であり、特に1%-15%の範囲であり、最も好ましくは1%-12%の範囲である。

#### 【0081】

最適な処置によって、特殊な添加剤を高分散相としてマトリックスに分散することができ、この相の平均粒度は、 $50\mu - 0.07\mu$ の範囲であり、好ましくは $20\mu - 0.07\mu$ の範囲であり、更に好ましくは $7\mu - 0.07\mu$ の範囲であり、特に $3\mu - 0.07\mu$ の範囲であり、最も好ましくは $1\mu - 0.07\mu$ の範囲である。

30

#### 【0082】

上記条件下での特殊な添加剤の混合は、粘性のある澱粉ゲル軟質カプセルの製造の他に、粘度が改良されたTPS軟質カプセルの製造にも好都合である。

#### 【0083】

#### 7. 耐性澱粉

澱粉ゲルを基剤とする軟質カプセルのプレバイオティック効果を増加させ、吸収挙動を改良するために、追加の耐性澱粉、好ましくは微粉形態のものを、段階a)-g)の少なくとも1つにおいて添加剤として混合することができる。それらは、特に下記の群：

40

第一の型の耐性澱粉、第二の型の耐性澱粉、第三の型の耐性澱粉、澱粉ゲルを基剤とする耐性澱粉、これらの群の要素の組合せから選択することができる。

#### 【0084】

#### 澱粉網状構造の構造型

適当な工程制御により、室温で生成する微結晶が好ましくはA-構造を有するようにすることができる。室温で安定なB-構造型と比較して、この構造型は同一空気水分量に対する水吸収性が著しく減少し、これにより一層好ましい吸収挙動が得られる。室温で準安定性であるA-構造型は速度制御によって凍結することができ、従って室温で得ることもできる。

50

A-構造型は、熱処理によりB-構造型を所望なA-構造型に転換することによって得ることもできる。必要な温度は、ごく短時間加えるものでなければならず、100℃を上回る。

#### 【0085】

##### 軟質カプセルの特性

最大膨潤状態で25℃の水に挿入して50%空気中水分および25℃でコンディショニングした軟質カプセル殻の膨潤度 $Q$  ( $Q$ =膨潤後の容積/膨潤前の容積)は、1.1-20の範囲であり、好ましくは1.1-10の範囲であり、最も好ましくは1.1-7の範囲である。制御放出カプセルについては、膨潤度 $Q$ は、1.03-7の範囲であり、好ましくは1.03-5の範囲であり、最も好ましくは1.03-3の範囲である。

#### 【0086】

50%空気中水分および25℃でコンディショニングした軟質カプセル殻の破断強度は、1MPa-30MPaの範囲であり、好ましくは1.5MPa-20MPaの範囲であり、最も好ましくは2MPa-17MPaの範囲である。

#### 【0087】

50%空気中水分および25℃でコンディショニングした軟質カプセル殻の破断伸びは、10-200%の範囲であり、好ましくは15%-150%の範囲であり、最も好ましくは20-125%の範囲である。

#### 【0088】

50%空気中水分および25℃でコンディショニングした軟質カプセル殻の総軟化剤含量は、10-70%の範囲であり、好ましくは14-60%の範囲であり、最も好ましくは18-50%の範囲である。

#### 【0089】

熱可塑性澱粉を基剤とする軟質カプセル殻と比較して、提案された方法による軟質カプセル殻は、一層平坦な吸収曲線を有する(水活性の関数としての水含量)。同一水活性については、低めの水含量を得ることができる。この挙動は、0.5を上回り、特に0.7を上回る水活性について、特に顕著である。

#### 【0090】

##### パラメーター

$T_{L0}$  網状構造形成性澱粉が溶解する最低温度

$T_{LR}$   $T_{L0}$ で溶解した後の熱力学的平衡での網状構造形成性澱粉の再結晶化温度

$T_{LÜ}$  過熱温度  $T_{LÜ} > T_{L0}$

$T_{LU}$  抑制された核生長の準安定状態を10秒間保持することができる温度

$\Delta T_{LU}$  過冷却  $\Delta T_{LU} = T_{LR} - T_{LU}$

$T_{Li}$  第二または第三の流体を第一の流体に混合するときの溶液の温度

$T_{ML} < T_{Li} < T_{LÜ}$ 、特に  $T_{ML} \leq T_{Li} < T_{LR}$

$T_1$  第二または第三の流体を加える前の第一の流体の温度

$T_M$  混合工程中の温度

$T_3$  混合工程終了時の温度

$T_K$  網状構造形成の開始時の温度

$\Delta t_d$  段階d)における移行の所要時間

$\Delta t_e$  段階e)における移行の所要時間

$V_d$  段階d)における加熱速度

$v_e$  段階e)における加熱速度

$Z_K$   $T_{Li}$ における第三の流体中の核の数

$Z_N$  第一と第二または第三の流体の混合物中の異種核の数

$Z$  網状構造形成中の活性核の数

10

20

30

40

50

$C_{PN}$	第二または第三の流体中の網状構造形成性澱粉の濃度
$C_{PNM}$	混合物中の網状構造形成性澱粉の濃度
$C_{Sta}$	第一の流体中の核安定剤の濃度
$C_{Stam}$	混合物中の核安定剤の濃度
$C_N$	混合物中の異種成核剤の濃度
$WM_d$	段階d)における軟化剤含量
$WM_1$	熱力学的方法の開始時における基剤澱粉の軟化剤含量
$WM_2$	第二または第三の流体の添加後の混合物の軟化剤含量
$WM_3$	混合工程の終了時における軟化剤含量
$WM_0$	網状構造形成中の軟化剤含量
$W_0$	網状構造形成中の水含量
$W_1$	水中で $W_0$ のフィルムを膨潤させた後の水含量
$G_d$	段階d)における剪断速度
$G_g$	段階g)における剪断速度
$P_v(T)$	温度Tにおける水蒸気圧
$N_0/V_0$	網状構造形成を完了した後の網状構造密度
DP	平均重合度
CL	平均鎖長(未分岐部分のモノマー単位の数)
$Q_b$	平均分岐度: 分岐 $\alpha$ -グルカン単位の数/総 $\alpha$ -グルカン単位の数
BV	青色値
IA	ヨウ素親和性[g/100g]
$M_v$	分子量分布の重量平均
$T_g$	ガラス転移温度

## 【0091】

軟化剤および水含量は、それぞれ基剤および網状構造形成性澱粉、すなわち網状構造の構成成分である澱粉に関係している。例えば、基剤澱粉10g、網状構造形成性澱粉3g、水11g、グリセリン2g、ショ糖7gおよび添加剤5gを含む網状構造は、軟化剤含量 $WM_0$ が $100 \times (11+2) / (11+2+10+3) = 50\%$ であり、水含量が $100 \times 11 / (11+10+3) = 45.8\%$ である。

## 【0092】

(例)

本発明の他の利点、特徴、および可能な用途は、下記の例示用態様から得られるが、これらは制限的なものと考えるべきではない。

## 【実施例】

## 【0093】

## 例1

## 処方物

67%(乾燥重量に対して)基剤澱粉: 70%ジャガイモ澱粉(10%水)(天然)、30%トウモロコシ澱粉(10%水)(天然)

19%(乾燥重量に対して)網状構造形成性澱粉: 50%高アミロース澱粉(天然)(50%アミロース含量、15%水)、40%酵素的に脱分岐したタピオカ澱粉(15%水)、10%マルトデキストリン(15%水)

添加剤: 0.7%レシチン、0.5%カルナウバワックス、5%炭酸カルシウム、基剤澱粉と共に添加

特殊添加剤: 4.8%(乾燥重量に対して)キサンタン(40%水)、3%(乾燥重量に対して)ラテックス(エマルジョン)、段階b)前に添加

段階b)の軟化剤 30%水、5%ソルビトール、5%マルチトール(基剤澱粉に対して、乾燥重量)

段階d)の軟化剤 75%水、5%グリセロール(網状構造形成性澱粉に対して、乾燥重量)

## 【0094】

## 方法

10

20

30

40

50

二軸スクリュウ押出機、スルツァーミキサーおよび熱的に制御された剪断流を有する工程部分により網状構造形成性澱粉を計量、網状構造形成性澱粉と一緒に190℃(1分間、30バール)、pH 9で溶解、60℃まで過冷却(30秒間)。過冷却溶液を、基剤澱粉のバルク温度130℃で二軸スクリュウ押出機に注入し、リターン混練要素で混合した後、排気、溶融体を圧送し、ワイドスリット押出の後、冷却ロール部分、フィルムを縦に2つに分割して、回転ダイプラントに供給し、成形体の製造および充填、コンディショニング。

【0095】

例2

例1の改質1: 溶液の分離/過冷却/高アミロース澱粉(HAS)および脱分岐タピオカ澱粉(TAS)の注入。

10

HASについての段階d1)での軟化剤: 75%水

TASについての段階d2)での軟化剤: 70%、10%グリセロール

HAS: 190℃で溶解(1分間、30バール、pH 9)、80℃まで過冷却(20秒)

TAS: 200℃で溶解(1分間、20バール、pH 7)、50℃まで過冷却(20秒)

【0096】

例3

例1の改質2: 処方物は同一であるが、基剤澱粉の可塑化、および添加剤および特殊な添加剤中で予備的に1段階a)で二軸スクリュウ押出機を用いて加工した後、造粒。顆粒を一軸スクリュウ押出機で再可塑化。

一軸スクリュウ押出機で例1の改質1の通りに網状構造形成性澱粉の溶解/過冷却/注入、マ  
ドック要素を用いて混合、溶融体ポンプなし、他の工程段階は例1と同一。

20

## 【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/035044 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2003/00572

(23) Internationales Anmeldedatum:  
21. Oktober 2002 (21.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 52 125.1 23. Oktober 2001 (23.10.2001) DU  
102 20 264.8 6. Mai 2002 (06.05.2002) DI

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): INNOGEL AG (CI(US)); Bahnhofsstrasse 11,  
CH-6301 Zug (CH).

(72) Erfinders und  
(73) Erfinders/A anmelders (nur für US): MÜLLER, Ralf  
(CI(US)); Döblichstrasse 26, CH-8055 Zürich (CH).

(74) Anwalt: BÜHLER AG; Patentabteilung, CH-9240 Uzwil  
(CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GT,  
GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TT,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT,  
SI, SK, TR), OAPI-Patent (BJ, BF, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:  
Hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)  
für alle Bestimmungsstaaten

Hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle  
Bestimmungsstaaten

Hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität  
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17  
Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:  
ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erläuterung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PRODUCTION OF STARCH-GEL-BASED SHAPED BODIES

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON FORMKÖRPERN AUF BASIS VON STÄRKE-GEL

(57) Abstract: The invention relates to starch gels and to a method for the production of shaped bodies consisting active ingredients, especially gelatin-free soft capsules. Significant improvements, especially with regard to brittleness, storage stability in changing conditions and sorption behavior, are provided in comparison with existing approaches to solving the gelatin problem in soft capsules. The invention also relates to gelatin-free soft capsules having resistant properties and a reduced glycaemic index in comparison with starch or thermoplastic starch.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt Stärke-Gele und ein Verfahren für die Herstellung von Wirkstoffen enthaltenden Formkörpern. Insbesondere von Gelatine-freien Weichkapseln bereit, womit gegenüber bestehendem Stand der Lösung des Gelatine-Problems im Bereich der Weichkapseln entscheidende Verbesserungen erzielen werden können, die insbesondere die Bruchbarkeit, die Lagerstabilität unter wechselnden Bedingungen und das Sorptionsverhalten betreffen. Ausserdem wurden Gelatine-freie Weichkapseln mit resistenten Eigenschaften und mit einem gegenüber Stärke oder Thermoplastischer Stärke reduzierten Glykämie-Index bereitgestellt.

WO 03/035044 A2

W/O 03/035044

PCT/CH02/00572

#### Herstellung von Formkörpern auf Basis von Stärke-Gel

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern, insbesondere von Wirkstoffen enthaltenden Gelatine-freien Weichkapseln auf Basis von Stärke-Gel.

#### Stand der Technik

Entsprechend dem Stand der Technik werden Wirkstoffe enthaltende Formkörper wie Weichkapseln heute noch vorwiegend auf Basis von Gelatine hergestellt. Ein Ersatz von Gelatine für diese Anwendung ist aufgrund der BSE-Problematik jedoch dringlich geworden. Weitere Nachteile der Gelatine sind deren tierischer Ursprung und daher die Nicht-Akzeptanz von Gelatine durch Vegetarier, Veganer, Juden (nicht kosher) und Mohammedaner (Schweine-Gelatine).

An einen Ersatz von Gelatine für diese Anwendung werden primär folgende Anforderungen gestellt: um für die Herstellung von Weichkapseln, insbesondere mittels des Rotary-Verfahrens eingesetzt zu werden, muss ein Gelatine-Ersatz zu Filmen geformt werden können, die mindestens eine Dehnung von 100% und eine Festigkeit von mindestens 2MPa bei den Verarbeitungsbedingungen aufweisen, die mit sich selbst verschweisbar sind bei Temperaturen unter 100°C, vorzugsweise bei möglichst tiefen Temperaturen, und sich im Magen auflösen oder zerfallen, damit darin enthaltene Wirkstoffe freigesetzt werden. Ausserdem muss die geformte und verschweisste Kapsel gute Barriereigenschaften bezüglich der Inhaltsstoffe und eine gute Lagerstabilität aufweisen, d.h. bei Temperaturen im Bereich von 10 bis 40°C und bei Luftfeuchtigkeiten im Bereich von 10 bis 90% möglichst konstante Eigenschaften zeigen. Zusätzlich sollten die die Weichkapselhülle bildenden Stoffe bezüglich der Gelatine preislich konkurrenzfähig sein.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

2

Bisherige Alternativen zur Gelatine sind entwickelt worden, sie haben jedoch verschiedene Nachteile:

US 5'342'828 beschreibt die Herstellung von Weichkapseln mittels des Rotary-Die Verfahrens, wobei die Kapselhülle aus Carrageenan, Mannan-Gums, Gellan bzw. aus Mischungen dieser pflanzlichen Polysaccharide besteht. Die mechanischen Eigenschaften solcher Kapseln sind jedoch unzureichend und die verwendeten Polysaccharide ausserdem gegenüber Gelatine teilweise deutlich teuer.

EP 0'397'819 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Thermoplastischer Stärke mit nur geringem kristallinen Anteil. Die Bruchdehnung entsprechender Filme ist jedoch deutlich geringer als benötigt und die Verschweisbarkeit problematisch. Ausserdem ist eine ausgeprägte Abhängigkeit der Kapseleigenschaften von der Luftfeuchtigkeit gegeben.

EP 0'542'155 beschreibt Thermoplastische Stärke und Cellulosederivate enthaltende Mischungen, die wiederum ungenügende mechanische Eigenschaften aufweisen und infolge des hohen Preises der verwendeten Cellulosederivate auch in dieser Hinsicht nur beschränkt konkurrenzfähig sind.

In WO 01/37817 A1 wird ein Verfahren zur Herstellung von Weichkapseln auf Basis von Thermoplastischer (TPS) Stärke mit hohem Weichmachergehalt beschrieben. Allerdings wirken sich die typischen problematischen Eigenschaften von TPS, die auch einem Durchbruch von TPS als biologisch abbaubarem Kunststoff im Wege standen, namentlich deren inhärente Sprödigkeit und nachteiliges Sorptionsverhalten, wodurch die mechanischen Eigenschaften stark von der Luftfeuchtigkeit abhängig sind, auch bezüglich einer Verwendung von TPS als Gelatine-Ersatz im Bereich der Weichkapseln nachteilig aus. Dies hat zur Folge, dass die Lagerstabilität entsprechender Kapseln ungenügend ist und diese selbst bei hohen Weichmachergehalten, insbesondere bei tiefen Temperaturen und niedriger Luftfeuchtigkeit, zur Versprödung neigen und zerbrechlich werden.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

3

In WO 02/38132 A2 wird die Herstellung von Weichkapseln beschrieben, wobei eine Lösung enthaltend Stärke und mindestens eine Stärkekomponekte mit einem gegenüber nativer Stärke verringerten Verzweigungsgrad hergestellt und anschliessend geliert wird. Die Gelierung basiert dabei primär auf der Stärke mit verringertem Verzweigungsgrad. Dieses Stärke-Gel wird nach erfolgter Gelierung über ein Formgebungsverfahren zu einem Film geformt und dieser dann anstelle von Gelatine-Film für die Verkapselung mittels des Rotary-Die Verfahrens verarbeitet, wobei jeweils die zwei Kapselhälften gebildet, mit Wirkstoff gefüllt und verschweisst werden. Nach erfolgter Verkapselung werden die Kapseln getrocknet. Diese Lösung hat jedoch folgende Nachteile:

1) Da die Stärke mit verringertem Verzweigungsgrad zusammen mit anderen Stärken gelöst wird, wobei ein grosser Teil des Lösungsmittels von diesen Stärken beansprucht wird, steht der Komponente mit verringertem Verzweigungsgrad ein entsprechend reduzierter Lösungsmittelanteil zur Verfügung, wodurch deren Löslichkeit massiv eingeschränkt wird. Bei den in dieser Offenlegungsschrift angegebenen Bedingungen können somit nur schwach entwickelte Gele erhalten werden. Um die Löslichkeit der Stärke mit verringertem Verzweigungsgrad und damit deren anschliessende Gelbildung zu verbessern, müssen sehr hohe Lösungsmittelkonzentrationen angewandt werden, wodurch jedoch die Festigkeit der dann gebildeten Gele für das Rotary-Die Verfahren nicht ausreichend ist. 2) Nachdem die Gele gebildet worden sind, liegt infolge der entwickelten Netzwerkstruktur eine eingeschränkte Dehnbarkeit vor. Während für das Rotary-Die Verfahren Dehnungen von mindestens 100% gefordert werden, können mit Stärke-Gele, die entsprechend dem Stand der Technik allgemein als spröde gelten, jedoch nur geringe Dehnungen im Bereich von 10 bis höchstens 40% erhalten werden, wodurch die Herstellung von gebräuchlichen Weichkapseln wie beispielsweise Oblong-Kapseln nicht möglich ist. Die eingeschränkte Dehnbarkeit der Gel-Filme lässt nur sehr „flache“ Kapseln mit geringem innerem Volumen zu, welche vom Markt nicht akzeptiert werden. 3) Während weichgemachte TPS eine Verschweissung zulässt, ist dies bei Stärke-Gele nur sehr beschränkt der Fall, insbesondere werden dazu Temperaturen von mindestens 130°C (wobei auch bei dieser nicht-praktikablen Temperatur nur ungenügende Verschweissungen erhalten werden können), d.h. eine zumindest teilweise Auflösung der Netzwerkstruktur benötigt, weswegen die Herstellung von verschweissten marktgängigen Weichkapseln auf Basis von Stärke-Gel entsprechend dem vorgeschlagenen Verfahren auch aus diesem Grund nicht wirklich machbar ist. Bezüglich der

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

in der Offenlegungsschrift WO 02/38132 A2 erwähnten weiteren Varianten von Stärke-Gelen sind die erwähnten Probleme sogar noch ausgeprägter.

#### Erfindung

Aufgrund der Problematik der gegenwärtigen Technologien zur Herstellung von Gelatine-freien Weichkapseln wird ein neues Verfahren vorgeschlagen, wodurch gegenüber anderen vorgeschlagenen Lösungen entscheidende Vorteile erhalten werden können. Das Verfahren beruht darauf, dass anstelle einer Lösung von Stärke und Stärke mit veringertem Verzweigungsgrad eine vorliegende Stärke, die eine beliebige Stärke sein kann, durch ein thermoplastisches Verfahren plastifiziert, eine netzwerk- oder gelierfähige Stärke oder eine Mischung solcher Stärken separat gelöst, dann der vorliegenden plastifizierten Stärke zugemischt, mit dieser vorzugsweise molekulardispers gemischt wird, wobei als Resultat des Mischvorgangs immer noch eine Schmelze (und kein Gel) vorliegt, die in einem nächsten Schritt zu Filmen oder Bändern geformt werden, welche dann dem Rotary-Die Verfahren zugeführt werden können. Von grundlegender Bedeutung ist dabei, dass die Gel- oder Netzwurkbildung nach der Film-Herstellung höchstens teilweise vor dem Verkapselungsschritt eingeleitet wird, wodurch die gute Dehnbarkeit von plastifizierter Stärke und deren Verschweissbarkeit erhalten bleibt. Die Netzwurkbildung ist zu nennenswerten Anteilen erst nach erfolgter Verkapselung erwünscht und ermöglicht dann folgende Vorteile:

- 1) Das Einsetzen der Netzwurkbildung nach erfolgter Verschweissung ermöglicht die für das Rotary-Die Verfahren vorausgesetzte Dehnbarkeit von mindestens 100% wie auch eine Verbesserung der Schweissnaht, da diese durch das Netzwerk verstärkt wird, was einfach dadurch veranschaulicht werden kann, dass die Festigkeit der Schweissnaht nicht nur auf der Verhakung von Stärke-Makromolekülen, wie dies bei der Verschweissung von TPS der Fall ist, sondern zusätzlich auch auf einer Netzwurkbildung beruht, wobei Stärke-Makromoleküle die jeweils den beiden zu verschweisenden Hälften der Weichkapseln angehören, durch Mikrokristallite, welche die elastisch aktiven Vernetzungspunkte des Netzwerks bilden, miteinander verknüpft werden.

- 2) Ein nach der Verkapselfung gebildetes Netzwerk kann als eine elastische „innere Armierung“ veranschaulicht werden, wodurch einerseits die Festigkeit der Weichkapseln verbessert wird, andererseits auch deren Zähigkeit (reduzierte Sprödigkeit). Indem eine eingeschränkte Netzwerkbildung bei der Formung der Kapseln zugelassen wird, kann ausserdem auch eine Verbesserung der Schmelzfestigkeit der plastifizierten Stärke und deren Dehnbarkeit erhalten werden. Da Stärke infolge der Steifigkeit der Makromoleküle nur eine beschränkte Verhakung dieser Makromoleküle zulässt, wodurch die Schmelzfestigkeit und auch die Festigkeit der Schweißnaht eingeschränkt wird, ermöglicht eine geringe teilweise Netzwerkbildung eine Verbesserung, indem durch Mikrokristallite gebildete Netzwerkelemente die Funktion der Verhakungspunkte ergänzen, bzw. übernehmen. Darüber hinaus sind elastische Netzwerkelemente auch effektiver als Verhakungspunkte, die insbesondere bei steifen Makromolekülen nur eine relativ lockere Fixierung von Makromolekülen ermöglichen. Entsprechend einem weiteren Gesichtspunkt kann die Situation auch so betrachtet werden, dass durch eine geringe teilweise Netzwerkbildung vor und/oder während der Formung der resultierenden Formkörper bzw. Weichkapseln ein quasi erhöhtes Molekulargewicht erzielt wird, indem verschiedene Makromoleküle durch Netzwerkelemente physikalisch miteinander verknüpft werden. Dies resultiert in einem ausgeprägten strukturviskosen Verhalten und einer erhöhten Schmelzfestigkeit und Schmelzdehnbarkeit. Da durch die Verfahrensparameter und über die Rezeptur die Kinetik der Netzwerkbildung einfach beeinflusst werden kann, ist die Einstellung einer eingeschränkten Netzwerkbildung unproblematisch. Eine Verbesserung der Zähigkeit (oder Verringerung der Sprödigkeit) von Stärke-Netzwerken gegenüber TPS ergibt sich einerseits durch die elastische „innere Armierung“, wobei dies jedoch nur für beschränkte Dehnungen bis höchstens 40% gilt, was jedoch für gefertigte Weichkapseln mehr als ausreichend ist, und andererseits durch die Teilkristallinität des durch Mikrokristallite gebildeten Netzwerks, wenn diese Mikrokristallite genügend fein verteilt sind. Je feiner verteilt die durch Mikrokristallite gebildeten elastischen Netzwerkelemente in der vorwiegend amorphen Matrix vorliegen, umso grösser sind die positiven Effekte des Netzwerks bezüglich Festigkeit und Zähigkeit. Eine hochdispersive Verteilung der Netzwerkelemente wird durch einen hohen Dispergierungsgrad der in die vorliegende plastifizierte Stärke eingemischten, netzwerkfähige Stärken enthalten-

WO 03/035944

PCT/CH02/00572

6

den Lösung erreicht. Optimal ist eine molekulardispers Mischung, welche beispielsweise durch hohe Schergeschwindigkeiten beim Mischvorgang erhalten werden kann. Eine nachfolgende Phasenseparation, wodurch die mechanischen Eigenschaften dann wieder verschlechtert würden, kann durch eine geeignete Temperaturführung und durch die Einstellung einer hohen Schmelzviskosität, wodurch der thermodynamisch instabile Zustand einer hochdispersen Mischung eingefroren wird, kinetisch unterdrückt werden. Mittels molekulardisperser Mischung können insbesondere auch einphasige Stärke-Gele und durch Heterokristallisation gebildete Stärke-Gele erhalten werden, die vollständig transparent sind und optimale mechanische Eigenschaften aufweisen.

- 3) Die kristallinen Anteile zeigen gegenüber dem amorphen Anteil eine reduzierte Wasseraufnahme und resultiert damit für Stärke-Gele gegenüber TPS, die praktisch vollständig amorph ist, ein deutlich günstigeres Sorptionsverhalten, wodurch dem Nachteil der ausgeprägten Sprödigkeit von TPS-Weichkapseln bei niederen Luftfeuchtigkeiten durch Einsatz von Stärke-Gel begegnet werden kann. Besonders ausgeprägt ist dieser vorteilhafte Effekt, wenn die Mikrokristallite im kristallographischen A-Strukturtyp erhalten werden können, da der A-Strukturtyp gegenüber dem üblicherweise sich einstellenden B-Strukturtyp, der bei Raumtemperatur der stabile Strukturtyp ist, nur einen Bruchteil an Wasser aufnehmen kann. Der bei Raumtemperatur metastabile A-Strukturtyp kann durch geeignete Verfahrensparameter, insbesondere durch eine geeignete Temperaturführung oder durch eine nachträgliche Wärmebehandlung erhalten und eingefroren werden.
- 4) Neben den verschiedenen Vorteilen für die Herstellung von Weichkapseln, welche durch ein sich während dem Formgebungsvorgang höchstens teilweise, vorwiegend nach der Verschweissung bildenden Netzwerks oder Gels erhalten werden können, besteht weiter die Differenzierung gegenüber TPS-Weichkapseln, die sich in Wasser oder im Magensaft auflösen, dass sich Netzwerke in Wasser und im Magen nicht lösen, sondern quellen. Bei den für Weichkapseln verwendeten Wandstärken und Anteilen von netzwerkfähigen Stärken quillt das Stärke-Gel in Wasser oder in Magensaft innerhalb von Minuten und verliert es dabei seine Festigkeit fast vollständig, wodurch die Kapseln leicht zerfallen und daher die Freiset-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

7

zung der in den Weichkapseln enthaltenen Wirkstoffe unproblematisch ist. Bei höheren Netzwerkichten, welche beispielsweise durch erhöhte Anteile an netzwerkfähigen Stärken eingestellt werden können, kann der Zerfall von Stärke-Gel Weichkapseln durch gängige Sprengmittel wie Calciumcarbonat verbessert und beschleunigt werden. Von Bedeutung ist das unterschiedliche Zerfallsverhalten im wässrigen Milieu von TPS und Stärke-Gel insofern, dass hierdurch eine eindeutige und einfach zu verifizierende Differenzierung zwischen den zwei verschiedenen Kapseltypen möglich ist. Bei erhöhten Netzwerkichten, die sich durch das vorgeschlagene Verfahren einfach erhalten lassen, indem der Anteil netzwerkfähiger Stärken erhöht wird, kann der Quellgrad der resultierenden Stärke-Gele bei Bedarf soweit eingeschränkt werden, dass die resultierenden Kapseln auch nach erfolgter Quellung in Wasser oder in Magensaft eine genügende Festigkeit aufweisen, um einen Zerfall zu verhindern. Somit ergibt sich die Möglichkeit einer retardierten Freisetzung der in den Kapseln enthaltenen Wirkstoffe durch Diffusion derselben durch die eingeschränkt gequollene Kapselhülle. Somit können also auf der Basis des vorgeschlagenen Verfahrens zur Herstellung von Weichkapseln auch Controlled-Release-Systeme hergestellt werden.

- 5) Ein weiterer Vorteil von auf Stärke-Gel basierenden Weichkapseln ist dadurch gegeben, dass vergleichbar mit resistenter Stärke, Stärke-Gel prebiotisch ist. Resistente Stärke werden trotz ihres gegenüber üblichen Stärken mehrfach höheren Preises wegen ihrer prebiotischen Wirkung zunehmend verschiedenen Nahrungsmitteln als Zuschlagstoff zugesetzt. Dieser Effekt ist bei Weichkapseln auf Basis von Stärke-Gel gewissermaßen als Zugabe automatisch enthalten. Weiter sind resistente Anteile enthaltende Weichkapseln infolge des gegenüber TPS-Weichkapseln reduzierten Glycaemic-Index auch für Diabetiker besonders vorteilhaft. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass der prebiotische Effekt wie auch die Reduktion des Glycaemic-Index von Stärke-Gel gegenüber resistenter Stärke ausgeprägter ist. Dies ist neben der Abwesenheit von bedenklicher Gelatine in auf Stärke-Gel basierenden Weichkapseln ein weiterer wichtiger Faktor, wodurch die Attraktivität solcher Weichkapseln gesteigert werden kann, umso mehr, als damit nicht nur der Inhalt von Weichkapseln sondern auch die Kapselhülle selbst gesundheitsfördernd ist. Unter den verschiedenen gesundheitsfördernden Wirkungen

WO 03/015044

PCT/CH02/00572

8

von resistenter Stärke, insbesondere von resisten<sup>1</sup>tem Stärke-Gel, sind die Stimulierung des Immunsystems und die Hemmung von Colon-Krebs besonders aktuell.

- 6) Durch Zugabe und Einmischen während des Mischvorgangs von vorliegender Stärke und der Lösung von netzwerkfähiger Stärke eines Pulvers von Stärke-Gel, das speziell hinsichtlich der prebiotischen Wirkung optimiert worden ist, kann der prebiotische Effekt von Stärke-Gel-Weichkapselhüllen weiter gesteigert und der Glyceamic-Index weiter reduziert werden. Dabei kann noch ein weiterer Vorteil erhalten werden, resultierend daraus, dass das pulverförmige prebiotische Stärke-Gel eine sehr stark eingeschränkte Wasseraufnahme zeigt, wodurch das Sorptionsverhalten von diese Komponente als zweite Phase enthaltenden Weichkapseln weiter verbessert werden kann. Da diese hochresistente zweite Phase und die Stärke-Gel Matrix stofflich identisch sind, sich nur durch unterschiedliche Netzwerkverdichten unterscheiden, ist die Phasenkopplung unproblematisch.
- 7) Im Vergleich zu WO 01/37817 A1 können infolge der teilkristallinen, bzw. mikrokristallinen Gel-Struktur Weichmacher wie beispielsweise Wasser, Sorbitol, Maltitol oder Mannitol in geringeren Anteilen eingesetzt werden, sodass das Sorptionsverhalten und damit die Produkteigenschaften unter wechselnden Luftfeuchtigkeiten auch aufgrund dieses Effektes verbessert werden können.

Insgesamt ergeben sich gegenüber bestehenden Lösungen im Bereich von Gelatine-freien Weichkapseln mit der vorgeschlagenen Erfindung eine ganze Reihe von Vorteilen bezüglich der mechanischen Eigenschaften, des Verschweiss- und des Sorptionsverhalten, bezüglich eines grösseren Verfahrensspielraums, wodurch eine ganze Reihe von Weichkapseln mit spezifisch optimierten Eigenschaften hergestellt werden können sowie auch bezüglich neuer Eigenschaften, die im Bereich von Weichkapseln bisher noch nicht in Erwägung gezogen worden sind, namentlich die auf Stärke-Gel beruhende prebiotischen Wirkung und deren im Vergleich mit Stärke oder TPS reduzierter Glyceamic-Index, wodurch die neue Technologie vorzügliche Markt- und Marketing-Möglichkeiten eröffnet. Dies ist von umso grösserer Bedeutung, als die alte Gelatine-Technologie neben der Gelatine-Problematik auch aufgrund von Billig-Nachahmern deutlich an Attraktivität verloren hat.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

9

Das vorgeschlagene Verfahren kann vereinfacht dadurch charakterisiert werden, dass eine vorliegende Stärke oder eine Mischung vorliegender Stärken, ganz oder teilweise plastifiziert, bei vergleichsweise niederem Weichmachergehalt mit mindestens einer ganz oder teilweise gelösten netzwerkfähigen Stärke oder mit mindestens einer ganz oder teilweise gelösten Mischung von verschiedenen netzwerkfähigen Stärken mit vergleichsweise hohem Weichmachergehalt molekulardispers gemischt wird. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung insbesondere zur Bildung von einphasigen Stärke-Gelen. Wichtige Verfahrensmaßnahmen sind dabei eine Überhitzung der netzwerkfähigen Stärke, und gegebenenfalls eine nachfolgende Unterkühlung vor dem Mischvorgang mit der vorliegenden Stärke. Durch diese beiden Massnahmen kann die Temperatur, bei der anschliessend die Netzwerkbildung einsetzt, auf den erwünschten Bereich eingestellt werden, insbesondere ist es möglich, den Beginn der Netzwerkbildung so zu programmieren, dass beim Schritt der Herstellung der resultierenden Formkörper bzw. Kapseln, eine teilweise Netzwerkbildung vorliegt, wodurch die Schmelzfestigkeit und Schmelzdehnbarkeit verbessert, die Verschweissung jedoch noch nicht beeinträchtigt wird. Die Ausbildung der einphasigen Netzwerkstruktur wird durch die Auswahl der Komponenten, wobei die Molekulargewichte von primärer Bedeutung sind, sowie durch die kinetische Kontrolle des Gelierungsvorgangs mittels der entsprechenden Verfahrensparameter ermöglicht. Die Mischung kann dann zu Filmen geformt werden, die dem Rotary-Die Prozess zugeführt werden.

#### Vorliegende Stärke

Als vorliegende Stärke kann irgendeine Stärke oder irgendein Mehl, wie auch Mischungen verschiedener Stärken und/oder Mehlen eingesetzt werden. Die vorliegenden Stärken können gelierfähig sein oder auch nicht. Die vorliegende Stärke in einem beliebigen Zustand, physikalisch und/oder chemisch modifiziert dem Verfahren zugeführt werden.

Beispiele für in Frage kommende vorliegende Stärken oder Mehle sind folgenden Ursprungs: Getreide wie Mais, Reis, Weizen, Roggen, Gerste, Hirse, Hafer, Dinkel etc.; Wurzeln und Knollen wie Kartoffel, Süsskartoffel, Tapioka (Cassava), Maranta (Arrow-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

10

root) etc.; Hülsenfrüchte und Samen wie Bohnen, Erbsen, Mungo, Lotus etc.. Daneben kommen auch Stärken und Mehle anderen Ursprungs in Frage wie beispielsweise Sago, Yams etc.. Ausserdem kann auch Glycogen eingesetzt werden.

Die Stärken können durch Züchtung oder gentechnische Methoden verändert worden sein wie beispielsweise Waxy-Mais, Waxy-Reis, Waxy-Kartoffel, hochamylosehaltiger Mais, indica Reis, japonica Reis et., sie können durch chemische Verfahren verändert worden sein wie beispielsweise durch Säure-Konvertierung, Pyrokonvertierung, Vernetzung, Acetylierung, Hydroxyethylierung, Hydroxypropylierung, Phosphorylierung, Graft-Reaktionen, Reaktionen mit Amylasen et., sie können durch physikalische Verfahren verändert worden sein wie beispielsweise durch Gelatinisierung (teilweise bis vollständig), Plastifizierung, Inhibierung et., oder sie können durch eine Kombination von Züchtung, genetische Methoden, chemische und physikalische Verfahren verändert worden sein.

Beispiele für veränderte Stärken sind dünnkochende Stärken, kalhwasserlösliche Stärken, pregelatinisierte Stärken, hydroxypropylierte Stärken, Dextrine, Maltodextrine, limit-Dextrine, Oligosaccharide, kationische Stärken, Stärkeether, durch Fraktionierung erhaltene Stärken.

Von besonderem Interesse sind vorliegende Stärken, deren Amylopektin-Fraktion eine mittlere Kettenlänge CL von mindestens 20, vorzugsweise von mindestens 22, noch bevorzugter von mindestens 24, am bevorzugtesten von mindestens 26 aufweisen.

Weiter sind von besonderem Interesse vorliegende Stärken, deren Amylopektin-Fraktion einen Blue-Value (BV) von mindestens 0.10, vorzugsweise von mindestens 0.13, noch bevorzugter von mindestens 0.16, am bevorzugtesten von mindestens 0.18 aufweisen.

Ebenfalls sind von besonderem Interesse vorliegende Stärken, deren Amylopektin-Fraktion eine Jod-Affinität (IA) in g/100g von mindestens 0.4, vorzugsweise von mindestens 0.6, noch bevorzugter von mindestens 0.8, am bevorzugtesten von mindestens 1.0 aufweisen.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

11

Bezüglich des Molekulargewichts  $M_w$  (Gewichtsmittel) von vorliegenden Stärken sind von besonderem Interesse Stärken mit einem Gewichtsmittel von mehr als 10'000g/mol, vorzugsweise von mehr als 50'000g/mol, noch bevorzugter von mehr als 100'000g/mol, am bevorzugtesten von mehr als 500'000g/mol.<sup>1</sup>

#### Netzwerkfähige Stärken

Netzwerkfähige Stärken lassen sich auf folgende Arten definieren.

1. Entsprechend einer ersten Definition können dies Stärken oder Mehle sein, die unter geeigneten Bedingungen Gele bilden können. Davon ausgenommen sind Gele wie reine Amylopektin-Gele, die sehr lange Gelierungszeiten (Tage bis Wochen) benötigen und dann nur sehr schwache Gele bilden. Netzwerkfähige Stärken können nativ oder physikalisch und/oder chemisch modifiziert worden sein.
- 1A. Eine Gruppe von Stärken, die dieser Anforderung genügen, sind native oder modifizierte Stärken mit einem Amylosegehalt von mindestens 10%, vorzugsweise von mindestens 20%, noch bevorzugter von mindestens 30%, am bevorzugtesten von mindestens 50%. Besonders geeignet sind beispielsweise hochamylosehaltige Stärken, insbesondere hochamylosehaltige Maisstärken, die einen Amylosegehalt bis nahezu 100% aufweisen können, Erbsenstärken mit Amylosegehalten von mehr als 25% oder Amylosen beliebigen Ursprungs.
- 1B. Eine weitere Gruppe von netzwerkfähigen Stärken, kann durch chemischen und/oder enzymatischen Abbau, insbesondere durch Entzweigung erhalten werden. Für den enzymatischen Abbau können Amylasen, wie alpha-Amylase, beta-Amylase, Glucoamylase, alpha-Glucosidase, exo-alpha-Glucanase, Cyclomalto-dextrin, Glucanotransferase, Pullulanase, Isoamylase, Amylo-1,6-Glucosidase oder eine Kombination dieser Amylasen eingesetzt werden. Als Ausgangsstoffe für den Abbau werden dabei insbesondere Stärken der vorgenannten Gruppe von Stärken eingesetzt. Ein Beispiel von chemischem, nicht-enzymatischem Abbau von Stärken, ist die Hydrolyse mittels Säuren wie etwa Salzsäure.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

12

2. Eine weitere Definition netzwerkfähiger Stärken bezieht sich auf den Verzweigungsgrad  $Q_b$ , wobei der Verzweigungsgrad kleiner ist als 0.01, vorzugsweise kleiner als 0.005, noch bevorzugter kleiner als 0.002 am bevorzugtesten kleiner als 0.001, insbesondere kleiner als 0.0001.
3. Ausserdem werden als netzwerkfähige Stärken auch vorwiegend lineare Stärken bezeichnet, die nach erfolgter Lösung kristallisieren können, in Abwesenheit weiterer Stärken jedoch keine Gele, sondern Dispersionen von Kristalliten bilden. Solche Stärken haben mittlere Polymerisationsgrade DP von typischerweise weniger als 100, sie können jedoch in Anwesenheit von Stärken, die sowohl nicht netzwerkfähig, als auch netzwerkfähig sein können, durch Heterokristallisation Gele bilden. Bezüglich dieses Typs von netzwerkfähigen Stärken sind Stärken von Interesse, die eine mittlere Kettenlänge CL oder einen mittleren Polymerisationsgrad von mindestens 10, vorzugsweise von mindestens 20, noch bevorzugter von mindestens 30, am bevorzugtesten von mindestens 50 aufweisen. Im Falle von Stärken kann eine solche netzwerkfähige Stärke beispielsweise ein entzweigtes Maltodextrin sein, das für sich keine Gele bilden kann, jedoch mit einem Amylopektin Gele bildet, die Amylose-Gele vergleichbar sind.
4. Netzwerkfähige Stärken können andererseits dadurch charakterisiert werden, dass die Makromoleküle lineare Anteile enthalten, wobei diese linearen Anteile Haupt- oder Seitenketten sein können mit mittleren Polymerisationsgraden DP von mehr als 30, vorzugsweise mehr als 50, am bevorzugtesten mehr als 80, insbesondere von mehr als 100, am insbesonderesten von mehr als 140.
5. Ausserdem kann eine weitere Gruppe von netzwerkfähigen Stärken durch Fraktionierung von Amylose-Amylopektin-Mischungen erhalten werden, beispielsweise durch Fraktionierung mittels differentieller Alkoholfällung, wobei die Amylose- und die intermediäre Fraktion als netzwerkfähige Stärke eingesetzt werden kann.

Erfindungsgemäss werden als netzwerkfähige Stärke Stärken bezeichnet, welche mindestens eine der Bedingungen 1 - 5 erfüllen. Als netzwerkfähige Stärke werden auch

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

13

Mischungen bezeichnet, wobei die Komponenten und/oder die Mischung mindestens eine der obigen Bedingungen erfüllen.

Es wird darauf hingewiesen, dass in bestimmten Fällen vorliegende Stärke und netzwerkfähige Stärke stofflich identisch sein können, da im Prinzip jede netzwerkfähige Stärke auch als vorliegende Stärke verwendet werden kann. Der Unterschied zwischen vorliegender Stärke und netzwerkfähiger Stärke ist daher nicht in allen Fällen stofflicher Art, vielmehr müssen die Begriffe auch in Zusammenhang mit dem Verfahren definiert werden. Netzwerkfähige Stärken werden in einer Weise behandelt, dass deren Potential zur Bildung von Netzwerken optimal freigesetzt wird, während dies bei vorliegenden Stärken ohne geeigneten Löse- und Unterkühlungsvorgang nicht der Fall sein muss.

#### Verfahren

##### 1. Lösen und gegebenenfalls Unterkühlen netzwerkfähiger Stärken

Erst durch geeignetes Lösen von netzwerkfähigen Stärken wird ihr Potential zur Bildung von Netzwerken freigesetzt. Durch Plastifizierung, wie dies beispielsweise bei der Herstellung von Thermoplastischer Stärke üblich ist, ist dies höchstens teilweise gewährleistet oder sind bei tiefer Weichmacherkonzentration sehr hohe Temperaturen notwendig, die dann zu einem starken thermischen Abbau führen. Der Lösevorgang von netzwerkfähigen Stärken ist ein vielstufiger und komplexer Vorgang. Der Lösevorgang erstreckt sich üblicherweise über einen Temperaturbereich von einigen °C, wobei sukzessive Ordnungsstrukturen aufgelöst werden, bis eine vollständige Lösung erfolgt ist. Der Temperaturbereich zeigt ausserdem eine starke Abhängigkeit von der Konzentration. Der Lösevorgang ist weiterhin auch abhängig von einer mechanischen Beanspruchung durch Scherung, wodurch das Lösen bei tieferer Temperatur erfolgen kann, sowie vom Druck, der Lösungszeit, der Aufheizgeschwindigkeit und dem pH.

Allerdings wird eine Überhitzung der Lösung bevorzugt, wobei eine vollständige Lösung, somit eine Standardisierung erhalten wird. Unter Überhitzung wird der Vorgang verstanden, wobei eine Temperatur angewendet wird, die höher liegt als die Lösungstemperatur. Die für die Netzwerkbildung wirksamen Keime können danach in grösserer

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

14

Anzahl und Effektivität durch eine definierte Unterkühlung erhalten werden, wodurch sich sehr fein strukturierte Netzwerke mit entsprechend guten mechanischen Eigenschaften herstellen lassen, insbesondere auch einphasige Gele. Die verschiedenen Parameter des Löse- und Unterkühlungsvorgangs sind deshalb für die Struktur und Eigenschaften der nach dem Mischvorgang mit vorliegenden Stärken sich ergebenden Gele von zentraler Bedeutung.

Verschiedene netzwerkfähige Stärken können zusammen gelöst, unterkühlt und dann vorliegenden Stärken zugemischt werden. Da jedoch verschiedene netzwerkfähige Stärken eine unterschiedliche Löse- und Keimbildungscharakteristik aufweisen, ist es oft sinnvoll, sie getrennt aufzubereiten und getrennt dem Mischvorgang zuzuführen.

Da netzwerkfähige Stärken Lipide und Proteine enthalten können, welche mit den linearen Anteilen der netzwerkfähigen Stärken Komplexe bilden und damit diese linearen Anteile für die Netzbildung nicht mehr zur Verfügung stehen, ist es bei höheren Lipid- und Proteinanteilen angezeigt, diese Stoffe vorgängig durch Extraktion zu entfernen. Sie können jedoch auch nach dem Lösevorgang, bei der nachfolgenden Unterkühlung, wobei sie aus der Lösung ausfallen, durch Filtration aus dem Prozess entfernt werden. Bevorzugt werden netzwerkfähige Stärken stammend von Wurzel- oder Knollen-Stärken eingesetzt, welche nur verschwindend kleine Anteile an Proteinen aufweisen.

Die Parameter des Löse- und Unterkühlungsvorgangs sind wie folgt:

1. Der Weichmachergehalt  $WM_0$  in Gew.% der netzwerkfähigen Stärken in Schritt d) und e) liegt im Bereich 40% - 99%, vorzugsweise im Bereich 45% - 97%, noch bevorzugter im Bereich 50% - 95%, am bevorzugtesten im Bereich 60% - 92%.
2. Der Druck  $p$  während dem Überführen in Schritt d) und e) ist identisch mit dem Wasserdampfdruck  $p_w(T)$  bei der jeweiligen Temperatur, vorzugsweise maximal  $2 p_w(T)$ , noch bevorzugter maximal  $5 p_w(T)$ , insbesondere maximal  $10 p_w(T)$ , am bevorzugtesten maximal  $100 p_w(T)$ .

3. Die Überhitzungs-Temperatur  $T_{LO}$  in Schritt d) beträgt mindestens 120°C, vorzugsweise mindestens 140°C, noch bevorzugter mindestens 180°C, insbesondere mindestens 180°C, am bevorzugtesten mindestens 200°C. Sie kann maximal bis 260°C betragen, wobei solch hohe Temperaturen nur für sehr kurze Zeiten zur Anwendung kommen können. Hohe Temperaturen  $T_{LO}$  wirken sich stabilisierend auf die Lösung aus, d.h. je höher  $T_{LO}$ , bei umso tieferer Temperatur bleibt die Lösung danach noch stabil, wodurch der Verfahrensspielraum vergrößert wird. Insbesondere sind hohe Temperaturen  $T_{LO}$  von Bedeutung, um den Beginn der Netzwerkbildung nach erfolgter Mischung der Lösung mit vorliegender Stärke zu steuern. Je höher  $T_{LO}$ , bei umso tieferer Temperatur setzt dann die Netzwerkbildung ein.
4. Die Zeitdauer  $\Delta t_d$  des Überführens in Schritt d) beträgt maximal 7 min, vorzugsweise maximal 3 min, noch bevorzugter maximal 1 min, insbesondere maximal 0.5 min, am bevorzugtesten maximal 0.2 min, minimal beträgt die Zeitdauer 5sec. Kurze Überführungszeiten sind insbesondere bei hohen Temperaturen  $T_{LO}$  zur Unterdrückung von thermischem Abbau von Bedeutung.
5. Die Aufheizgeschwindigkeit  $v_d$  beim Überführen in Schritt d) beträgt mindestens 1°C/min, vorzugsweise mindestens 10°C/min, noch bevorzugter mindestens 50°C/min, insbesondere mindestens 100°C/min, am bevorzugtesten mindestens 200°C/min, maximal beträgt die Aufheizgeschwindigkeit etwa 300°C/min. Hohe Aufheizgeschwindigkeiten sind insbesondere bei hohen Konzentrationen von netzwerkfähigen Stärken, bei hohen Molekulargewichten dieser Stärken, bei hoher Temperatur  $T_{LO}$  in Schritt d) und zur Unterdrückung eines thermischen Abbaus von netzwerkfähigen Stärken wichtig.
6. Die Temperatur  $T_L$  in Schritt e) in beträgt maximal 0.9  $T_{LO}$ , vorzugsweise maximal 130°C, noch bevorzugter maximal 100°C, insbesondere maximal 70°C, am bevorzugtesten maximal 30°C. Die minimale Temperatur liegt bei etwa 0°C. Tiefe Temperaturen  $T_L$  sind zur Einstellung hoher Unterkühlungen und zur Einstellung hoher Keimzahlen von Bedeutung. Dies ist allgemein für die Herstellung hochfester Netzwerke mit tiefsten Quellgraden wichtig, da für Stärke-Gel Weichkapseln hohe

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

16

Quellgrade eingestellt werden sollen, ist die Unterkühlung von netzwerkfähige Stärke enthaltenden Lösungen nur von untergeordneter Bedeutung.

7. Die Zeitdauer  $\Delta t_e$  des Überführens in Schritt e) beträgt maximal 7 min, vorzugsweise maximal 3 min, noch bevorzugter maximal 1 min, insbesondere maximal 0.5 min, am bevorzugtesten maximal 0.2 min, die kürzesten Zeiten liegen bei etwa 5 sec. Kurze Zeiten sind im Zusammenhang mit hochfesten Netzwerken wichtig, um hohe Unterkühlungen  $\Delta T_{10}$  und damit hohe Keimzahlen  $Z_K$  zu erhalten, ohne dass dabei eine Netzwerkbildung oder Kristallisation der netzwerkfähigen Stärke einsetzt. Für Stärke-Gel Weichkapseln sind diese Parameter und Effekte sekundär.
8. Die Abkühlgeschwindigkeit  $v_a$  beim Überführen in Schritt e) beträgt mindestens 5°C/min, vorzugsweise mindestens 30°C/min, noch bevorzugter mindestens 70°C/min, insbesondere mindestens 110°C/min, am bevorzugtesten mindestens 200°C/min, maximal beträgt die Abkühlgeschwindigkeit etwa 300°C/min. Durch hohe Abkühlgeschwindigkeiten kann eine hohe Keimzahl im zweiten Fluid  $Z_K$  erreicht werden, ohne dass dabei eine Netzwerkbildung oder Kristallisation der netzwerkfähigen Stärken einsetzt.
9. Der pH in den Schritten d) und e) liegt für Stärke im Bereich 5 - 12, vorzugsweise im Bereich 6 - 12, noch bevorzugter im Bereich 7 bis 12. Ein erhöhter pH erleichtert die Löslichkeit von netzwerkfähiger Stärke. Gegebenenfalls wird der pH der Gesamtmischung in Schritt g) durch Zugabe einer Säure oder Base auf den gewünschten Wert, vorzugsweise auf pH 6 - 8 eingestellt.
10. Die Schergeschwindigkeit  $G_s$  in den Schritten d) und/oder e) und f) beträgt mindestens 10/s, vorzugsweise mindestens 100/s, noch bevorzugter mindestens 1000/s, insbesondere mindestens 10'000/s, am bevorzugtesten mindestens 50'000/s. Maximale Schergeschwindigkeiten liegen bei rund 100'000/s. Durch hohe Schergeschwindigkeiten kann in Schritt d) die Löslichkeit insbesondere von netzwerkfähigen Stärken mit hohem Molekulargewicht deutlich verbessert werden.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

17

und können somit höhere Konzentrationen verarbeitet werden. In Schritt e) verhindern hohe Schwerkgeschwindigkeiten eine vorzeitige Netzwerkbildung.

Entsprechend den obigen Bedingungen 1 bis 10 behandelte netzwerkfähige Stärken werden anschliessend mit vorliegenden Stärken gemischt, um Netzwerke zu erhalten, wobei sowohl netzwerkfähige Stärken als auch vorliegende Stärken einen Beitrag zum entstehenden Netzwerk leisten.

Nachdem eine netzwerkfähige Stärke oder eine Mischung von netzwerkfähigen Stärken entsprechend obigen Bedingungen gelöst und gegebenenfalls unterkühlt worden sind, können sie direkt mit vorliegenden Stärken gemischt werden oder aber zwei oder mehrere Lösungen werden zuerst zusammengeführt, gemischt und dann vorliegenden Stärken zugeführt. Es ist in bestimmten Fällen auch möglich, aufbereitete netzwerkfähige Stärken in jeweils verschiedene erste Fluide von vorliegenden Stärken einzumischen und diese Mischungen dann zu einer Gesamtmischung zu vereinigen.

## 2. Mischen von vorliegender Stärke mit netzwerkfähiger Stärke

Insbesondere um einphasige Gele zu erhalten, ist eine molekulardisperse Mischung von vorliegender Stärke und netzwerkfähiger Stärke eine wesentliche Voraussetzung. Solche Mischungen können durch Anwendung von Scherung und hohen Schergeschwindigkeiten erhalten werden. Ist eine molekulardisperse oder nahezu molekulardisperse Mischung eingestellt worden, kann eine Phasenseparation durch die kinetische Kontrolle des Prozesses eingeschränkt oder ganz verhindert werden. Dies bedeutet eine entsprechende Kontrolle der Abkühlungsgeschwindigkeit, wobei der einphasige thermodynamisch metastabile Zustand eingefroren werden kann.

1. Der Weichmachergehalt WM, in Gew.% der vorliegenden Stärke in Schritt c) vor dem Zuführen der netzwerkfähigen Stärke beträgt 5% - 90%, vorzugsweise 5% - 70%, noch bevorzugter 5% - 60%, insbesondere 5% - 50%, am bevorzugtesten 5% - 45%.

WO 03/025044

PCT/CH02/00572

18

2. Der durchschnittliche Verzweigungsgrad  $Q_0$  der Stärke-Mischung in Schritt g) liegt infolge der Mischung mit meist deutlich stärker verzweigten vorliegenden Stärken üblicherweise höher als der durchschnittliche Verzweigungsgrad der eingesetzten netzwerkfähigen Stärke.  $Q_0$  ist kleiner als 0.05, vorzugsweise kleiner 0.02, noch bevorzugter kleiner als 0.006, insbesondere kleiner als 0.003, am bevorzugtesten kleiner als 0.001.
3. Der Weichmachergehalt  $WM_2$  in Gew.% unmittelbar nach Schritt g) ist kleiner als 80%, vorzugsweise kleiner als 75%, noch bevorzugter kleiner als 70%, insbesondere kleiner als 65%, am bevorzugtesten kleiner als 60%. Der minimale Weichmachergehalt  $WM_2$  liegt bei 15%.
4. Die Schergeschwindigkeit  $G_0$  beim Mischen von erstem Fluid mit zweitem Fluid beträgt mindestens 10/s, vorzugsweise mindestens 100/s, noch bevorzugter mindestens 1000/s, insbesondere mindestens 10'000/s, am bevorzugtesten mindestens 50'000/s. Die maximale Schergeschwindigkeit liegt bei etwa 100'000/s. Durch hohe Schergeschwindigkeiten wird bevorzugt eine molekular-disperse Mischung der Fluide erreicht, was für hohe resultierende Netzwerkdichten  $N_0/V_0$  und insbesondere für einphasige Netzwerke eine Voraussetzung ist. Ausserdem wird durch hohe Schergeschwindigkeiten  $G_0$  eine grosse Zahl von möglichst kleinen die Netzwerkelemente bildenden Kristalliten erhalten.
5. Zusätzlich kann die Netzwerkdichte nach erfolgter Netzwerkbildung in der Mischung durch geeignete Fremd nukleierungsmittel erhöht werden. Die Anzahl der bei der Netzwerkbildung wirksamen Keime  $Z$  ist dann gegeben durch  $Z = Z_K + Z_N$ , wobei  $Z_K$  die Zahl der Keime im zweiten Fluid und  $Z_N$  die Zahl der Fremdkeime ist.
6. Die Konzentration der entsprechend den Schritten d) bis f) verarbeiteten netzwerkfähigen Stärke in der Mischung von Schritt g) in Gew.% beträgt 1% - 95%, vorzugsweise 2% - 70%, noch bevorzugter 3% bis 50%, insbesondere 3% bis 30%, am bevorzugtesten 3% - 25%. Durch Anwendung hoher Konzentrationen von netzwerkfähigen Stärken im zweiten und dritten Fluid können nach erfolgter Mischung mit vorliegenden Stärken entsprechend hohe Konzentrationen von netz-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

19

werkfähigen Stärken in der Mischung erhalten werden, wodurch sich hohe Netzwerkichten und damit hohe Festigkeiten des Netzwerks einstellen lassen.

In mindestens einem der Schritte a) bis g) kann mindestens ein Weichmacher mindestens teilweise aus dem Prozess entfernt werden, dies ist insbesondere bei Schritt g) wichtig, da durch die Reduktion des Weichmachergehalts die Phasenseparation unterdrückt werden kann, indem die Mobilität der Moleküle eingeschränkt wird.

### 3. Filmbildung, Umformung und Netzwerkbildung

Nachdem die Dispergierung der netzwerkfähigen Stärken im ersten Fluid stattgefunden hat, die Zuschlagstoffe eingemischt sind und der Weichmachergehalt  $WM_2$  eingestellt ist, die Mischung die Temperatur  $T_3$  erreicht hat, wird daraus ein Film hergestellt. Der Film kann in Längsrichtung zweigeteilt werden und die zwei Hälften können danach einer Umformanlage zugeführt werden, wobei die zwei Hälften der dabei hergestellten, gefüllten und verschweissten Weichkapseln aus den zwei Film-Hälften stammen. Alternativ können auch parallel jeweils zwei Filme hergestellt werden, die dann der Umformanlage zugeführt werden. Die Netzwerkbildung wird frühestens kurz vor oder während der Umformung zu resultierenden Weichkapseln durch ein Absenken der Temperatur eingeleitet. Eine weitere Möglichkeit zur Steuerung des Beginns der Netzwerkbildung besteht in der Auswahl und in der Konzentration der netzwerkfähigen Stärken, wobei ein breiter Spielraum bezüglich der Temperatur, bei der die Netzwerkbildung oder Gelierung einsetzt, zur Verfügung steht. Eine weitere Möglichkeit zur Einflussnahme auf die Gelierungstemperatur besteht in der Wahl der Lösungs- bzw. Ueberhitzungstemperatur, der Unterkühlung und weiterer Parameter der Verfahrensschritte d) und e). Während der Umformung zu resultierenden Weichkapseln, wobei hohe Dehnungen zur Anwendung kommen, darf die Netzwerkbildung keinesfalls vollständig sein, weil dies unweigerlich zu einem Zerreißen des Materials führen würde. Ein geringer Anteil an Netzwerkbildung von einigen Prozent bezüglich voll entwickeltem Netzwerk jedoch kann vorteilhaft sein, weil dadurch die Strukturviskosität der Schmelze und damit deren Dehnbarkeit verbessert wird. Der Prozess wird so gesteuert, dass die Netzwerkbildung zur Hauptsache nach der Verschweissung der Weichkapselhälften erfolgt. Nach diesem Zeitpunkt ist eine möglichst schnelle Netzwerkbildung vorteilhaft. Dieser kann bel-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

20

spielsweise dadurch beschleunigt werden, dass die resultierenden Weichkapseln in einem Kaltluftstrom bei tiefer Luftfeuchtigkeit kurzzeitig gekühlt werden. Dadurch gewinnen die Weichkapseln schnell an Festigkeit und deren Oberfläche zeigt infolge der Gelierung praktisch keine Klebrigkeit, wodurch die weitere Behandlung der Kapseln vereinfacht wird.

Gele oder Netzwerke mit tiefen Weichmachergehalten sind transparent, weil die Grösse der Kristallite unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichts liegt und die Kristallite das Licht deshalb nicht zu streuen vermögen. Dies ist ein Indiz dafür, dass es durch die getroffenen Massnahmen gelungen ist, eine sehr kleine Kristallitgrösse einzustellen. Solche transparente Gele werden als einphasige Gele bezeichnet. Bei höheren Weichmachergehalten bilden sich grössere Kristallite aus, deren Grösse in der Grössenordnung der Wellenlänge des sichtbaren Lichts oder grösser ist, die deshalb das Licht zu streuen vermögen, also nicht transparent sind und eine milchig weisse Farbblöndung aufweisen, wie dies bei herkömmlichen Gelen beobachtet werden kann. Die Steuerung der Transparenz erfolgt jedoch nicht nur über den Weichmachergehalt, entscheidend ist auch der Dispergierungsgrad der Lösung netzwerkfähiger Stärke, deren Konzentration in der Gesamtmischung, die Viskosität und insbesondere die Parameter in den Schritten d) und e).

Die Schritte a) bis k) werden vorzugsweise zumindest in Teilbereichen kontinuierlich durchgeführt, wobei die geeignete Verfahrenszone der Prozessraum mindestens eines Mischers ist und die Schritte a) bis g) kontinuierlich in aufeinander folgenden Abschnitten des mindestens einen Mischers und die Schritte h) und i) in einer dem mindestens einen Mischer nachgeschalteten Formgebungs- bzw. Umformungseinheit stattfinden. Der mindestens eine Mischer kann ein Einschnellen- oder ein Zweischnellen- oder ein Mehrschnellen- oder ein Ringextruder oder ein Kokneter oder ein statischer Mischer oder ein Ystral Mischer oder eine Rührwerkskugelmühle oder eine andere bezüglich Temperatur, Druck und Scherung regelbare Verfahrensstrecke sein. Für die Herstellung des Films können die gängigen thermoplastischen Formgebungsverfahren herangezogen werden können, beispielsweise die Extrusion durch eine Breitschlitzdüse und nachfolgend Formwalzen. Die Umformanlage ist vorzugsweise ein kontinuierlich arbeitende Verkapselungsanlage, beispielsweise eine Rotary-Die Anlage. In einer wei-

WO 03/035044

PCT/CB02/00572

21

teren Verfahrensvariante werden vorgängig die Schritte a) bis c) durchgeführt, wobei ein Granulat von Thermoplastischer Stärke erhalten wird, das transportiert und zwischengelagert werden kann. Die Thermoplastische Stärke wird danach erneut in eine Schmelze überführt, worauf diese Schmelze mit einer oder mehreren Lösungen von netzwerkfähigen Stärken, die entsprechend den Schritten d) und e) vorbereitet werden, in den Schritten f) und g) gemischt werden können.

Bezüglich der Form der Weichkapseln sind keine Grenzen gesetzt, es kann sich dabei um eine beliebige Form handeln, ausserdem sind auch Zwei- und Mehrkammerkapseln herstellbar. Als Füllgut können Füllgüter entsprechend dem Stand der Technik eingesetzt werden wie flüssig- bis pastöse Stoffe, Pulver, Kügelchen, Granulat etc.. Neben Weichkapseln können auch Paint-Balls und weitere Produkte erzeugt, die entsprechend dem Stand der Technik mittels Weichgelatine-Verkapselungstechniken hergestellt werden. Ausserdem kann der mit dem vorgeschlagenen Verfahren hergestellte Film eine Schicht von Mehrschicht-Formkörpern, insbesondere von Mehrschicht-Weichkapsel sein. Weitere Schichten können beispielsweise aus PEG, Alginaten, Carrageenanen oder modifizierter Cellulose wie HPMC bestehen.

#### Weichmacher

Als Weichmacher können grundsätzlich dieselben Lösungsmittel, Weichmacher und Weichmachermischungen verwendet werden, die entsprechend dem Stand der Technik als Lösungsmittel, Weichmacher und Weichmachermischungen für Stärke oder Thermoplastische Stärke geeignet sind, bevorzugt werden sie aus folgender Gruppe ausgewählt:

- > Wasser; Glycerin; Glycerinethoxylat; Polyglycerine; Di-, bis Decaglycerine; Polyglycerinmonoethoxylate; Reaktionsprodukte von Glucose mit Ethylenoxid; Glucosemonoethoxylat; Glucoside; Butylglucosid; Aphanemethylglucosid; Maltose, Gluco- und höhere Glucopolysaccharide, Mono- und Oligosaccharid-Sirupe; Alkohole; Polyalkohole; Butanol; Erythritol; Pentaerythritol; Triethylolpropan; Trimethylolpropan; Triethylpropanmonoethoxylat; Propandiole; Butandiole; Pentandiole; Hexandiole; Hexantriol; Polyvinylalkohole mit 3 bis 20 Monomereinheiten; ganz

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

22

oder teilweise zu Polyvinylalkoholen hydrolysierte Polyvinylacetate; Trihydroxymethylaminomethane; Aminoalkohole; Fettalkohole; Amine; Hydroxyalkylamin; Ethylendiamin; Amide; Esteramide; Formamid; Säureamide; Sulfoxide; DMSO; quaternäre Ammonium-Verbindungen; Glycol, Ethylenglycol; Ethylendiglycol; Ethylentriglycol; Propylenglycol; Propylendiglycol; Propylentriglycol; Neopentylglycol; Polyethylenglykole; Polypropylenglycol; Polyglykole; Pyrrolidone; 2-Pyrrolidon oder 1-Methyl-2-Pyrrolidon; Caprolactan; Polycaprolactan; Sorbitol; Sorbitolacetat; Sorbitoldiacetat; Sorbitolmonoethoxylat; Sorbitoldipropoxylat; Sorbitoldiethoxylat; Sorbitolhexaethoxylat; Salze von Carboxymethylsorbitol; Aminosorbitol; Maltitol; Mannitol; Mannitolmonoacetat; Mannitolmonoethoxylat; Xylitol; Arabit; Adonitol; Iditol; Galactitol; Allitol; Säuren; Carboxylsäuren; Ameisensäure; Essigsäure; Bernsteinsäure; Bernsteinsäureanhydrid; Adipinsäure; Milchsäure; Weinsäure; Citronensäure; Apfelsäure; Hydroxybuttersäure; Maleinsäure; Fettsäuren; Dimethylsulfoxid; Harnstoff; chemisch veränderte, insbesondere durch Veresterung erhaltenen Elemente dieser Gruppe; Mischungen von Elementen dieser Gruppe.

Weichmacher oder Weichmachermischungen werden üblicherweise den vorliegenden Stärken in Schritt b) und den netzwerkfähigen Stärken in Schritt d) zugeführt, zusätzlicher Weichmacher kann ausserdem auch in mindestens einem der Schritte a), c), e) f) oder g) dem Verfahren zugeführt werden. Die Zuführung von Weichmacher in Schritt b) kann entfallen, wobei dann der Schritt c) ebenfalls entfällt und die entsprechende vorliegende Stärke in Schritt g) gleichzeitig mit dem Mischen zu der Gesamtmischung in ein Fluid überführt, bzw. plastifiziert wird.

Weichmacher kann gegebenenfalls in mindestens einem der Schritte aus dem Verfahren entfernt werden, beispielsweise durch Entgasungstechniken, insbesondere in mindestens einem der Schritte f) und g). Dies ist insbesondere für die Herstellung von Weichkapseln mit niederem Weichmachergehalt und hoher Quellfestigkeit von Bedeutung (Controlled Release Kapseln).

Im Vergleich zu WO 01/37817 A1 können infolge der teilkristallinen, bzw. mikrokristallinen Gel Struktur, weitere Weichmacher wie beispielsweise Sorbitol, Maltitol oder Manni-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

23

tol in geringeren Anteilen eingesetzt werden, sodass das Sorptionsverhalten und damit die Produkteigenschaften unter wechselnden Bedingungen verbessert werden können.

#### Zusätze

##### 1. Fremdnukleierungsmittel

Fremdnukleierungsmittel können insbesondere bei tiefen Weichmachergehalten  $WM_0$  in mindestens einem der Schritte a) bis g) dem Prozess zugeführt werden, um die Netzwerkbildung unter erschwerten Bedingungen zu erleichtern und die Netzwerkdichte zu erhöhen. Sie werden aus folgender Gruppe ausgewählt:

- Nanopartikel; Nanopartikel von Mono-, Oligo- und Polysacchariden; mikrokristalline Cellulose; oberflächenbehandelte mikrokristalline Zellulose; Polysaccharid-Mikrokristallite; Stärke-Mikrokristallite; mineralische Mikro- und Nanokristallite wie beispielsweise Bornitrid, Sorbitol-Derivate, insbesondere 3,4-dimethyl-dibenzyliden-Sorbitol; Titanoxid; Calciumcarbonat; Nanoclays; Mischungen von Elementen dieser Gruppe.

##### 2. Keimstabilisatoren

Keimstabilisatoren können der Mischung der netzwerkfähigen Polysaccharide in mindestens einem der Schritte d) bis f) zugeführt werden, um insbesondere bei hochkonzentrierten Fluiden netzwerkfähiger Stärke das Kristallwachstum zu unterdrücken. Im Allgemeinen werden als Keimstabilisatoren stark verzweigte Polysaccharide verwendet, welche keine Gelbildung zeigen oder erst nach Tagen oder Wochen nur sehr schwache Gele bilden. Beispiele sind Glycogen, Amylopektin oder Agaropektin. Vorzugsweise werden Amylopektine mit einem Blue-Value von kleiner als 0.08 und/oder mit einer Iod-Affinität von kleiner als 0.7g/100g eingesetzt.

##### 3. Additive

WO 03/035044

PCT/CR02/00572

24

Additive können in mindestens einem der Schritte a) bis g) zur Verbesserung der Verarbeitbarkeit, zur Beeinflussung der Netzwerkbildung und zur Modifikation der Produkteigenschaften mit Anteilen in Gew.% von 0.01% bis 10%, vorzugsweise von 0.02% bis 7%, noch bevorzugter von 0.03% bis 5% zugeführt werden. Unter anderem können Additive und Hilfsstoffe, welche bei der Herstellung von Thermoplastischer Stärke dem Stand der Technik entsprechen, auch für Stärke-Gele eingesetzt werden. Additive werden insbesondere aus folgender Gruppe von Stoffen ausgewählt:

- > Lebensmitteladditive, insbesondere Antioxidantien und Lebensmittel-Stabilisatoren; Glycerinderivate; Mono-, Di- und Triglyceride und deren Stearate; Glycerinmonostearat; Mono-, Di-, oder Triglyceride von Speisefettsäuren; Polyglycerinester, insbesondere der Speisefettsäuren; Polyethylen-glycole; Polyethylenglycolester, insbesondere der Speisefettsäuren; Lecithine; nichtionische und ionische Netzmittel und Tenside; Emulgatoren; Komplexbildner; Amylose-Komplexbildner; Na-2-stearoyl-Lactat; aliphatische Alkohole; Fettsäuren, insbesondere Stearinsäuren, aliphatische und aromatische Ester; Pyridin; Zucker; Zuckerester, insbesondere Zuckerester der Speisefettsäuren; Fette; Fettsäureester; Wachse, insbesondere vegetarische Wachse wie Carnaubawachs, Candelillawachs, Japanwachs, Ouricurywachs, Gagelstruchwachs, Jojobawachs; Polyolefinwachse; Naturharze; Schellack; Chitin; Kollagen; Casein; Mono- und Oligosaccharide; Dextrane; Proteine; Peptide; Polypeptide, insbesondere pflanzliche Polypeptide; Cellulose, Cellulosederivate, insbesondere hydroxypropylierte Cellulose; Hydrocolloide, insbesondere Alginat, Carrageenane, Galactomannane, Glucomannane; Farbstoffe; als Lebensmittel verwendbare Stoffe; Aromastoffe; Mischungen von Elementen dieser Gruppe.

#### 4. Füllstoffe

Füllstoffe können in mindestens einem der Schritte a) bis g), zugeführt werden, um Eigenschaften des Werkstoffs zu modifizieren und/oder die spezifischen Rohstoffkosten per Kilo zu reduzieren. Allgemein kommen Füllstoffe in Frage, welche entsprechend dem Stand der Technik in der Kunststoff- und Biokunststofftechnik eingesetzt werden, insbesondere werden sie werden aus folgender Gruppe ausgewählt:

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

25

- > Mineralien, insbesondere Titandioxid, Talkum, Clays; Holzmehl; Lignin; Fasern, insbesondere Naturfasern wie Baumwolle, Hanffasern, Flachs, Ramie, Jutefasern; Russ; Clays; native Stärke; inhierte Stärke; vernetzte Stärke; Stärke mit einem Amylose-Gehalt von mehr als 40%; Mischungen von Elementen dieser Gruppe.

#### 5. Sprengmittel

Als Sprengmittel können entsprechend dem Stand der Technik in der Galenik verwendete Stoffe verwendet werden, wie beispielsweise Carbonate und Hydrogencarbonate der Alkali- und Erdalkalitionen, insbesondere Calciumcarbonat. Ausserdem kommen auch Amylasen in Frage. Ein Sprengmittel oder Mischungen von Sprengmitteln können in einem der Schritte a) bis c) oder g) zugesetzt werden.

#### 6. Spezielle Zusätze

Durch spezielle Zusätze von gummiartigen Stoffen, insbesondere von Hydrokolloiden, kann die Zähigkeit der Gele massiv verbessert werden, indem der als eine separate Phase in der Stärke-Gel-Matrix vorliegende spezielle Zusatz Spannungsspitzen auffangen kann. Die speziellen Zusätze werden vorzugsweise aus der folgenden Gruppe ausgewählt:

- > Galactomannane, wie Guar-Gummi oder Johannisbrotkernmehl; Pectine, insbesondere Rhamnogalakturonane und Protopektine; Dextrane; Xanthan; Zymosan; Hydrokolloide aus Meeresalgen, wie Alginate, Agar-Agar, Agarose, Carrageen und Carrageenane; Furcellaran; Hydrokolloide aus Flechten, wie Lichenine und Isolichenine, oder Hydrokolloide als Exsudate aus Hölzern, wie Tragant (Astragalus Gummi), Karaya-Gummi, Gummi-Arabicum, Kutira-Gummi; Inulin; Latex; Chitin; Chitosan; Kollagen; Casein; Mischungen von Elementen dieser Gruppe.

Um optimale Ergebnisse zu erhalten, ist eine möglichst feine Verteilung dieser Phase in der Matrix entscheidend. Bei gleichem Anteil an speziellem Zusatz ist der Gewinn an Zähigkeit entscheidend von dessen Verteilung in der Matrix und der Partikelgrösse ab-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

26

hängig. Dies wird einerseits ermöglicht, indem der spezielle Zusatz als möglichst feines Pulver vorbereitet wird, andererseits indem dieser Zusatz vorgängig gequollen wird und dann zu der vorliegenden Stärke im nativen Zustand bei geringem Weichmachergehalt zugegeben wird. Durch die bei der Mischung wirkenden Scherkräfte werden die gequollenen weichen Partikel des speziellen Zusatzes durch die harten nativen Stärkeköerner fragmentiert und gemahlen, sodass sich eine entsprechend fein verteilte Phase der speziellen Zusätze erhalten lässt.

Die Bedingungen der Zumischung der speziellen Zusätze zur Einstellung einer hochdispersen Phase der speziellen Zusätze sind:

- A. Die speziellen Zusätze weisen einen Weichmachergehalt in Gew.% im Zeitpunkt der Zuführung von 5% - 90%, vorzugsweise von 11% - 90%, noch bevorzugter von 18% - 90%, insbesondere von 26% - 90%, am bevorzugtesten von 33% - 90% auf. Bevorzugt wird Wasser als Weichmacher bzw. Quellmittel verwendet
- B. Der Mittelwert der Partikelgrößenverteilung der speziellen Zusätze bei 5% bis 20% Wassergehalt liegt im Bereich 150mü - 0.1mü, vorzugsweise im Bereich 100mü - 0.1mü, noch bevorzugter im Bereich 50mü - 0.1mü, insbesondere im Bereich 10mü - 0.1mü, am bevorzugtesten im Bereich 5mü - 0.1mü (1mü = 1 Mikrometer = 10m).
- C. Die speziellen Zusätze werden zu vorliegenden Stärken im nativen, pregelatinisierten, teilweise oder ganz plastifizierten Zustand in mindestens einem der Schritte a) bis c) zugegeben, vorzugsweise im Schritt a), während der Weichmachergehalt der vorliegenden Stärken in Gew.% zu diesem Zeitpunkt im Bereich 1% - 50%, vorzugsweise im Bereich 1% - 30%, noch bevorzugter im Bereich 1% - 20%, insbesondere im Bereich 1% - 15%, am bevorzugtesten im Bereich 1% - 12% liegt.

Durch optimale Verfahrensweise kann ein spezieller Zusatz als hochdisperse Phase in der Matrix dispergiert werden, wobei die mittlere Grösse dieser Phase im Bereich 50mü

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

27

– 0.07mü, vorzugsweise im Bereich 20mü – 0.07mü, noch bevorzugter im Bereich 7mü  
 – 0.07mü, insbesondere im Bereich 3mü – 0.07mü, am bevorzugtesten im Bereich 1mü  
 – 0.07mü liegt.

Das Zumischen der speziellen Zusätze unter den angegebenen Bedingungen ist neben der Herstellung von zähen Stärke-Gel Weichkapseln auch für die Herstellung von TPS-Weichkapseln mit verbesserter Zähigkeit vorteilhaft.

#### 7. Resistente Stärken

Um die prebiotische Wirkung von auf Stärke-Gel basierenden Weichkapseln zu erhöhen und das Sorptionsverhalten zu verbessern, kann zusätzliche resistente Stärke, vorzugsweise in Form eines feinen Pulvers als Zuschlagstoff in mindestens einem der Schritte a) bis g) zugemischt werden. Sie kann insbesondere aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

Resistente Stärken 1. Art, resistente Stärken 2. Art, resistente Stärken 3. Art, auf Stärke-Gel basierende resistente Stärke, Kombinationen von Elementen dieser Gruppe.

#### Strukturtyp von Stärke-Netzwerken

Durch geeignete Prozessführung kann erreicht werden, dass die sich bildenden Kristallite bei Raumtemperatur bevorzugt eine A-Struktur aufweisen. Dieser Strukturtyp zeigt gegenüber dem bei Raumtemperatur stabilen B-Strukturtyp bei gleicher Luftfeuchtigkeit eine massiv reduzierte Wasseraufnahme, wodurch sich ein günstigeres Sorptionsverhalten ergibt. Der bei Raumtemperatur metastabile A-Strukturtyp kann durch kinetische Kontrolle eingefroren und so auch bei Raumtemperatur erhalten werden. Eine weitere Möglichkeit zur Einstellung des A-Strukturtyps ist gegeben durch eine Wärmebehandlung, wobei der B-Strukturtyp in den gewünschten A-Strukturtyp umgewandelt wird. Die notwendige Temperatur, die nur kurzzeitig angewendet werden muss, liegt oberhalb von 100°C.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

28

Eigenschaften der Weichkapseln

Der Quellgrad  $Q$  ( $Q = \text{Volumen nach der Quellung} / \text{Volumen vor der Quellung}$ ) der bei 50% Luftfeuchtigkeit und 25°C konditionierte Weichkapselhülle beim Einlegen in Wasser bei 25°C im maximal gequollenen Zustand liegt im Bereich 1.1 - 20, vorzugsweise im Bereich 1.1 - 10, am bevorzugtesten im Bereich 1.1 - 7. Für Controlled-Release Kapseln liegt der Quellgrad  $Q$  im Bereich 1.03 bis 7, vorzugsweise im Bereich 1.03 bis 5, am bevorzugtesten im Bereich 1.03 bis 3.

Die Bruchfestigkeit der bei 50% Luftfeuchtigkeit und 25°C konditionierten Weichkapselhüllen liegt im Bereich 1MPa - 30MPa, vorzugsweise im Bereich 1.5MPa - 20MPa, am bevorzugtesten im Bereich 2MPa bis 17MPa.

Die Bruchdehnung der bei 50% Luftfeuchtigkeit und 25°C konditionierten Weichkapselhülle liegt im Bereich 10% - 200%, vorzugsweise im Bereich 15% bis 150%, am bevorzugtesten im Bereich 20% - 125%.

Der Gesamtweichmachergehalt der Weichkapselhüllen in Gew.% nach Konditionierung bei 50% Luftfeuchtigkeit und 25°C liegt im Bereich 10% - 70%, vorzugsweise im Bereich 14% - 60%, am bevorzugtesten im Bereich 18% - 50%.

Im Vergleich zu Weichkapselhüllen basierend auf Thermoplastischer Stärke zeigen Weichkapselhüllen entsprechend dem vorgeschlagenen Verfahren einen flacheren Verlauf der Sorptionskurve (Wassergehalt in Funktion der Wasseraktivität). Bei gleicher Wasseraktivität werden tiefere Wassergehalte erhalten. Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten bei Wasseraktivitäten oberhalb 0.5, insbesondere oberhalb 0.7.

WO 03/035044

PCT/CB02/00572

29

## Parameter

$T_{L0}$	Minimale Temperatur, bei der sich die netzwerkfähigen Stärken lösen
$T_{LR}$	Temperatur der Rekristallisation der netzwerkfähigen Stärken im thermodynamischen Gleichgewicht nach dem Lösen bei $T_{L0}$
$T_{L0}$	Überhitzungstemperatur $T_{L0} > T_{LR}$
$T_{LM}$	Temperatur bei der der metastabile Zustand des unterdrückten Keimwachstums für 10 Sekunden aufrechterhalten werden kann
$\Delta T_{LU}$	Unterkühlung $\Delta T_{LU} = T_{LR} - T_{LM}$
$T_{L1}$	Temperatur der Lösung beim Einmischen des zweiten oder dritten Fluids in das erste Fluid, $T_{LM} < T_{L1} < T_{L0}$ , insbesondere $T_{LM} < T_{L1} < T_{LR}$
$T_1$	Temperatur des ersten Fluids vor der Zuführung des zweiten oder dritten Fluids
$T_M$	Temperatur während des Mischvorgangs
$T_3$	Temperatur am Ende des Mischvorgangs
$T_K$	Temperatur zu Beginn der Netzbildung
$\Delta t_d$	Zeitdauer des Ueberführens in Schritt d)
$\Delta t_e$	Zeitdauer des Ueberführens in Schritt e)
$v_d$	Aufheizgeschwindigkeit in Schritt d)
$v_e$	Aufheizgeschwindigkeit in Schritt e)
$Z_K$	Anzahl der Keime im dritten Fluid bei $T_{L1}$
$Z_N$	Zahl der Fremdkeime in der Mischung von erstem und zweitem oder drittem Fluid
$Z$	Zahl der bei der Netzbildung aktiven Keime
$C_{PN}$	Konzentration der netzwerkfähigen Stärke im zweiten oder dritten Fluid
$C_{PM}$	Konzentration der netzwerkfähigen Stärke in der Mischung
$C_{St}$	Konzentration des Keimstabilisators im ersten Fluid
$C_{StM}$	Konzentration des Keimstabilisators in der Mischung
$C_N$	Konzentration des Fremdnukleierungsmittels in der Mischung
$WM_d$	Weichmachergehalt in Schritt d)

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

30

WM <sub>1</sub>	Weichmachergehalt der vorliegenden Stärken zu Beginn des thermoplastischen Verfahrens
WM <sub>2</sub>	Weichmachergehalt der Mischung nach Zugabe des zweiten oder dritten Fluids
WM <sub>3</sub>	Weichmachergehalt am Ende des Mischvorgangs
WM <sub>0</sub>	Weichmachergehalt bei der Netzwirkbildung
W <sub>0</sub>	Wassergehalt bei der Netzwirkbildung
W <sub>1</sub>	Wassergehalt nach Quellung eines Films mit W <sub>0</sub> in Wasser
G <sub>d</sub>	Schergeschwindigkeit in Schritt d)
G <sub>g</sub>	Schergeschwindigkeit in Schritt g)
p <sub>w</sub> (T)	Wasserdampfdruck bei der Temperatur T
N <sub>0</sub> /V <sub>0</sub>	Netzwirkdichte nach erfolgter Netzwirkbildung
DP	Mittlerer Polymerisationsgrad
CL	Mittlere Kettenlänge (Anzahl Monomereinheiten unverzweigter Ketten-segmente)
Q <sub>0</sub>	Durchschnittlicher Verzweigungsgrad: Anzahl Mole der verzweigten alpha-Glucan-Einheiten/Anzahl Mole der gesamten alpha-Glucan-Einheiten)
BV	Blue-Value
IA	Iod-Affinität [g/100g]
M <sub>w</sub>	Gewichtsmittel der Molekulargewichtsverteilung
T <sub>g</sub>	Glasumwandlungstemperatur

Die Weichmacher- und Wassergehalte beziehen sich jeweils auf vorliegende und netzwirkfähige Stärken, d.h. auf Stärken, welche konstituierende Bestandteile des Netzwerks sind. Ein Netzwerk enthaltend beispielsweise 10g vorliegende Stärke, 3g netzwirkfähige Stärke, 11g Wasser, 2g Glycerin, 7g Zucker und 5g eines Zusatzes weist daher einen Weichmachergehalt WM<sub>0</sub> von  $100 \cdot (11+2)/(11+2+10+3) = 50\%$  und einen Wassergehalt von  $100 \cdot 11/(11+10+3) = 45.8\%$  auf.

#### Beispiele

WO 03/035044

PCT/CR02/00572

31

Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten der Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung von nicht einschränkend aufzufassenden Ausführungsbeispielen.

#### Beispiel 1

##### Rezeptur

67% (bezogen auf das Trockengewicht) vorliegende Stärke: 70% Kartoffelstärke (10% Wasser), nativ, 30% Maisstärke (10% Wasser), nativ  
19% (bezogen auf das Trockengewicht) netzwerkfähige Stärke: 50% hochamylosehaltige Stärke, nativ (50% Amylosegehalt, 15% Wasser), 40% enzymatisch entzweigte Tapioka Stärke (15% Wasser), 10% Maltodextrin (15% Wasser)

Zusatz: 0.7% Lecithin, 0.5% Carnauba Wachs, 5% Calciumcarbonat, Zugabe zusammen mit vorliegenden Stärken

Spezielle Zusätze: 4.8% (bezogen auf das Trockengewicht) Xanthan (40% Wasser), 3% (bezogen auf das Trockengewicht) Latex (Emulsion), Zugabe vor Schritt b)

Weichmacher in Schritt b) 30% Wasser, 5% Sorbitol, 5% Maltitol (bezogen auf die vorliegenden Stärken, Trockengewicht)

Weichmacher in Schritt d) 75% Wasser, 5% Glycerin (bezogen auf die netzwerkfähigen Stärken, Trockengewicht)

##### Verfahren

Doppelschneckenextruder, Zudosierung der netzwerkfähigen Stärken über Sulzermischer und thermisch geregelte Verfahrensstrecken mit Scherströmung, Lösung der netzwerkfähigen Stärken zusammen bei 190°C (1min, 30bar), pH 9, Unterkühlung bis 60°C (30sec). Einspritzen der unterkühlten Lösung in den Doppelschneckenextruder bei Masstemperatur der vorliegenden plastifizierten Stärke von 130°C, Mischung über rückfördernde Knetelemente, anschließend Evakuierung, Schmelzpumpe und

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

32

Breitschlitzextrusion, gefolgt von Chill-Roll Strecke, longitudinale Zerteilung der Filme und Zuführen in Rotary-Die Anlage, Herstellung und Füllung der Formkörper, Konditionierung.

#### Beispiel 2

Modifikation 1 von Beispiel 1: Separate Lösung/Unterkühlung/Einspritzung der hochamylosehaltigen Stärke (HAS) und der entzweigten Tapioka Stärke (TAS).

Weichmacher in Schritt d1) für HAS: 75% Wasser

Weichmacher in Schritt d2) für TAS: 70% Wasser, 10% Glycerin

HAS: Lösen bei 190°C (1min, 30bar, pH 8), Unterkühlen bis 80°C (20sec)

TAS: Lösen bei 200°C (1min, 20bar, pH 7), Unterkühlen bis 50°C (20sec)

#### Beispiel 3

Modifikation 2 von Beispiel 1: Rezeptur identisch, jedoch Plastifizierung der vorliegenden Stärken und Einarbeiten der Zusätze und der speziellen Zusätze vorgängig in einem Schritt a) mittels Doppelschneckenextruder, anschliessend Granullierung. Erneute Plastifizierung des Granulats in einem Einschneckenextruder, Lösung/Unterkühlung/Einspritzung der netzwerkfähigen Stärken in den Einschneckenextruder wie in Modifikation 1 von Beispiel 1, Mischung mittels Madoc-Element, keine Schmelzpumpe, die weiteren Verfahrensschritte sind identisch mit Beispiel 1.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

33

## Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von Formkörpern auf Basis von Stärke-Gel, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel aus einer Gesamtmischung von mindestens einer vorliegenden Stärke und mindestens einer netzwerkfähigen Stärke durch Homo- und/oder Heterokristallisation gebildet wird, wobei diese Komponenten getrennt und individuell vorbereitet werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die vorliegenden Stärken plastifiziert oder noch nicht plastifiziert, insbesondere nach Zugabe mindestens einer netzwerkfähigen Stärke plastifiziert, die netzwerkfähigen Stärken gelöst, und die Komponenten in diesem Zustand nach dem Zusammenführen zur Gesamtmischung gemischt werden, vorzugsweise molekulardispers.
3. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gel- oder Netzwerkbildung höchstens teilweise vor oder während der Umformung der Gesamtmischung zu den resultierenden Formkörpern eingeleitet wird, hauptsächlich oder gänzlich nach erfolgter Umformung geschieht.
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren folgende Schritte in mindestens einer Verfahrenszone aufweist:
  - a) Zuführen jeweils einer vorliegenden Stärke;
  - b) Einwirken jeweils eines ersten Weichmachers auf die jeweils eine vorliegende Stärke;
  - c) Überführen der jeweils einen vorliegenden Stärke in jeweils ein erstes Fluid, wobei jeweils eine erste Mischung gebildet wird;

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

34

- d) Überführen jeweils einer netzwerkfähigen Stärke in jeweils ein zweites Fluid durch Einwirken jeweils eines zweiten Weichmachers;
- e) Überführen des jeweiligen zweiten Fluids in ein jeweiliges drittes Fluid;
- f) Einführen des jeweiligen zweiten Fluids aus Schritt d) und/oder des jeweiligen dritten Fluids aus Schritt e) in eine der jeweiligen ersten Mischungen aus den Schritten a) bis c);
- g) Vereinigen der jeweiligen Mischungen aus den Schritten a) bis f) zu mindestens einer vorzugsweise molekulardispersen Gesamtmischung;
- h) Formen mindestens eines Films aus dem in Schritt g) gebildeten mindestens einen Gesamtgemisch;
- i) Zuführen des in Schritt h) gebildeten mindestens einen Films in eine Umformungs-Anlage und Herstellung von resultierenden Formkörpern aus dem mindestens einen Film, insbesondere Zuführen des in Schritt h) gebildeten mindestens einen Films in eine kontinuierliche Verkapsetungs-Anlage, beispielsweise einer Rotary-Die Anlage und Herstellung von verschweissten, einen Füllstoff bzw. Wirkstoff enthaltenden Weichkapseln;
- j) Einstellung der Bildung eines Stärke-Netzwerks aus der in Schritt g) gebildeten mindestens einen Gesamtmischung, insbesondere durch Homokristallisation zwischen jeweiligen Makromolekülen der jeweils mindestens einen netzwerkfähigen Stärke untereinander und/oder durch Heterokristallisation zwischen diesen jeweiligen Makromolekülen und jeweiligen Makromolekülen der jeweils mindestens einen vorliegenden Stärke, nachdem die Schritte a) bis h) oder a) bis i) vollzogen sind.
- k) Einstellung des gewünschten Weichmacher- bzw. Wassergehalts der resultierenden Formkörper, insbesondere der Weichkapseln, durch Konditionierung bei bereitgestelltem zeitlichem Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsverlauf.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

35

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in mindestens einem der Schritte d) bis g), insbesondere nach Schritt f) und vor Schritt h) ein Weichmacher mindestens teilweise aktiv aus dem Verfahren entfernt wird, beispielsweise durch Evakuierungstechniken.
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt d) das netzwerkfähige Stärke enthaltende zweite Fluid überhitzt und in Schritt e) das dritte Fluid gegebenenfalls unterkühlt wird.
7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in mindestens einem der Schritte a) bis g) mindestens einmal ein Fremdnukleierungsmittel zugeführt und/oder das zweite oder dritte Fluid während oder nach Schritt e) mit Ultraschall behandelt wird.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß dem Verfahren in mindestens einem der Schritte a) bis g) mindestens ein Zusatz zugeführt wird.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in mindestens einem der Schritte a) bis g), vorzugsweise in einem der Schritte a) bis c) ein spezieller Zusatz zugegeben wird und das resultierende Stärke-Gel mit hoher Zähigkeit diesen speziellen Zusatz in Form einer hochdispersen Phase enthält, wobei die mittlere Grösse dieser Phase im Bereich  $50\text{m}\mu - 0.07\text{m}\mu$ , vorzugsweise im Bereich  $20\text{m}\mu - 0.07\text{m}\mu$ , noch bevorzugter im Bereich  $7\text{m}\mu - 0.07\text{m}\mu$ , insbesondere im Bereich  $3\text{m}\mu - 0.07\text{m}\mu$ , am bevorzugtesten im Bereich  $1\text{m}\mu - 0.07\text{m}\mu$  liegt.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein in Schritt h) gebildeter Film in Längsrichtung in zwei Hälften geteilt wird, die separat einer Rotary-Die Anlage zugeführt werden, insbesondere über gleich lange Wege und mit derselben Geschwindigkeit, sodass die zwei Hälften der ver-

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

38

schweissten Weichkapseln eine identische Vorgeschichte erfahren haben, d.h. gleichzeitig und parallel in Schritt h) zu einem Film geformt wurden.

11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte a) bis h) parallel in zwei verschiedenen Verfahrenszonen durchgeführt werden und die zwei Hälften der verschweissten Weichkapseln im Rotary-Die Verfahren aus zwei Filmen hergestellt werden, die aus den zwei verschiedenen Verfahrenszonen stammen.
12. Formkörper, insbesondere Weichkapsel, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper bzw. die Weichkapsel durch ein Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche hergestellt worden ist.
13. Weichkapsel, nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Weichkapsel für Controlled Release Anwendungen eingesetzt wird.
14. Mehrschicht-Formkörper, insbesondere Mehrschicht-Weichkapsel, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht des Formkörper bzw. der Weichkapsel aus Stärke-Gel besteht, die vorzugsweise durch ein Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche hergestellt worden ist.
15. Weichkapselhülle, vorzugsweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß, die Weichkapselhülle in Form eines Films von max. 0.3 mm Dicke, nachdem dieser Film getrocknet worden ist und in diesem Zustand in eine Atmosphäre mit maximal 43% Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur gebracht und dort so lange aufbewahrt wurde, bis das Gewicht des Films sich nicht mehr änderte und der Film einen Wassergehalt von  $W_{43}$  aufwies und, nachdem der Film darauf in eine Atmosphäre mit mindestens 90% Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur gebracht wurde, bis das Gewicht sich nicht mehr änderte und der Film einen Wassergehalt von  $W_{90}$  angenommen hat, die Differenz der Wassergehalte  $W_{90} - W_{43}$  in Gew.% 3% - 25%, vorzugsweise 3% - 20%, noch bevorzugter 3% - 17%, insbesondere 3% - 13%, am bevorzugtesten 3% - 10%, am insbesonderesten 3% - 7% beträgt.

WO 03/035044

PCT/CH02/00572

37

16. Weichkapselhülle, vorzugsweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß deren kristalliner Anteil, erhalten durch Separation des kristallinen Anteils vom amorphen Anteil der Weitwinkel-Röntgendiffraktionskurve einer Probe mit 7 bis 14 Gew.% Wasser, zwischen den Streuwinkeln  $3^\circ < 2\theta < 37^\circ$ , 15% - 100%, vorzugsweise 25% - 100%, noch bevorzugter 35% - 100%, insbesondere 45% - 100%, am bevorzugtesten 60% - 100% beträgt.
17. Weichkapsel, vorzugsweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Weichkapselhülle aus einphasigem, transparentem Stärke-Gel besteht, insbesondere im Rotary-Die Verfahren hergestellt worden ist.
18. Weichkapsel, vorzugsweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Weichkapselhülle eine resistente Stärke in der Form eines Zuschlagstoffes enthält, insbesondere mit einem Anteil in Gew.% von 1% - 70%, vorzugsweise von 3% - 50%, am bevorzugtesten von 5% - 45%.
19. Weichkapsel, vorzugsweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Weichkapselhülle prebiotisch wirkt und/oder gegenüber einer TPS-Weichkapselhülle bei vergleichbarem Weichmachergehalt einen um 10% - 95%, vorzugsweise um 20% - 95%, am bevorzugtesten um 30% - 95% geringeren Glyceamic-Index aufweist.

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/035044 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/48 MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2000572
- (22) Internationales Anmeldedatum: 21. Oktober 2000 (21.10.2000)
- (23) Einreichungssprache: Deutsch
- (24) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 32 125.1 23. Oktober 2001 (23.10.2001) DE —  
102 20 264.8 6. Mai 2002 (06.05.2002) DE: —
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): INNOCEL AG (CH2000572), Bahnhofsstrasse 11, CH-6301 Zug (CH).
- (72) Erfinder; und
- (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Rolf (CH2000572), Dörschhalde 26, CH-8055 Zürich (CH).
- (74) Anwälte: BÖHLER AG; Patentabteilung, CH-9240 Uster (CH).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GM, GU, HK, HN, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Erklärungen gemäß Regel 4.17:  
— hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i) für alle Bestimmungsstaaten  
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle Bestimmungsstaaten  
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Veröffentlicht:  
mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 28. August 2003
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PRODUCTION OF STARCH-OIL-BASED SHAPED BODIES

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON FORMKÖRPERN AUF BASIS VON STÄRKE-GEL

(57) Abstract: The invention relates to starch gels and to a method for the production of shaped bodies containing active ingredients, especially gelatin-free soft capsules. Significant improvements, especially with regard to brittleness, storage stability in changing conditions and sorption behavior, are provided in comparison with existing approaches to solving the gelatin problem in soft capsules. The invention also relates to gelatin-free soft capsules having resistant properties and a reduced glycaemic index in comparison with starch or thermoplastic starch.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt Stärke-Gele und ein Verfahren für die Herstellung von Wirkstoffen enthaltenden Formkörpern, insbesondere von Gelatine-freien Weichkapseln bereit, womit gegenüber bestehenden Ansätzen zur Lösung des Gelatine-Problems im Bereich des Weichkapseln entscheidende Verbesserungen erreicht werden können, die insbesondere die Bruchfestigkeit, die Lagerstabilität unter wechselnden Bedingungen und das Sorptionsverhalten betreffen. Außerdem werden Gelatine-freie Weichkapseln mit resistenten Eigenschaften und mit einem gegenüber Stärke oder Thermoplastischer Stärke reduzierten Glykämie-Index bereitgestellt.

WO 03/035044 A3

## 【手続補正書】

【提出日】平成15年10月14日(2003.10.14)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項1】

澱粉ゲルを基剤とする成形体の製造方法であって、

- a) ゲルを、少なくとも1種類の基剤澱粉と少なくとも1種類の網状構造形成性澱粉の全混合物からホモ結晶化および/またはヘテロ結晶化によって形成し、
- b) これらの成分を別個且つ個別的に調製し、一方において、基剤澱粉は可塑化しておりまたは未だ可塑化しておらず、特に少なくとも1種類の網状構造形成性澱粉を加えた後に可塑化し、他方において、網状構造形成性澱粉を溶解し、
- c) 成分を全混合物と一緒に加えた後に、この状態で混合することを特徴とする、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項2】

成分と一緒に加えた後に、分子分散方式で混合物を全混合物に加えることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

WO 01/37817 A1には、高軟化剤含量を有する熱可塑性(TPS)澱粉を基剤とする軟質カプセルの製造方法が記載されている。しかしながら、これもまた生物分解性プラスチックとしてのTPSの進展の途上に現れているTPSの典型的な問題のある特性、すなわちそれらの生来の脆性および不都合な吸収挙動により、機械特性は空气中水分に強く影響され、軟質カプセルの領域においてゼラチン代替品としてのTPSの使用に関して不都合な効果も有する。この結果、相当するカプセルの貯蔵安定性は不十分であり、高軟化剤含量を有するものであっても、それらは脆化傾向を示し、特に低温および低空气中水分では破碎しやすくなる。

欧州特許第1103254 A1号明細書は、澱粉を含む成形体の製造方法、および特に澱粉を含むゼラチン不含軟質カプセルの製造に関する。この場合、澱粉、水および有機可塑剤の混合物を融解させ、混練して均質化した熱可塑性融解マス(熱可塑性澱粉、TPS)とする。次に、適宜、粒質物の形態の中間体生成物を介してフィルムを押出し、これを次に回転ダイスによって成形して、成形体、特に軟質カプセルハーフとする。

欧州特許第1103254 A1号明細書は、本発明の教示の意味において少なくとも部分的にヘテロ結晶化によって形成される軟質カプセル殻の内部の澱粉網状構造または澱粉ゲルについて言及しておらず、且つ網状構造形成性成分を溶解して、この状態で基剤澱粉と混合する工程段階は記載されていない。欧州特許第1103254 A1号明細書の5頁、3-6行目には、「澱粉網状構造」の種類が実際に記載されているが、これは網状構造点がアミロペクチン高分子の分岐の結果としてのインタートウィニング(intertwining)およびフッキング(hooking)によって構築されている網状構造である。従って、トポロジー網状構造は記載されて

いるが、本発明の教示の意味における網状構造は「緩い」トポロジー結合によってではなく、「恒久的」微結晶によって形成されている。

欧州特許第1103254 A1号明細書の教示によって製造した成形体は、(a)一方では、それに含まれている軟化水を容易に放出するので、水のほとんどない環境(例えば、冬季の乾燥空気)中では脆くなりやすく、(b)他方では、豊富な量の水を有する環境(例えば、夏季の湿った空気)中では、柔らかくなりやすく、従って、形状安定性を喪失しやすい。これにより、このようにして製造したTPS成形体は貯蔵が困難であり、その貯蔵安定性が妨げられる。欧州特許第1103254 A1号明細書で提案された技術的教示では、これは、可塑剤含量を増加(a)または減少(b)させることによって対応制御することしかできない。

しかしながら、広範囲の水分量にわたって脆くなったりまたは軟化したりしない成形体は、これによって製造することはできない。特に、低水分量での脆さは、欧州特許第1103254 A1号明細書による軟質カプセルの商品化の重大な障害であることが立証されている。

WO 99/02600号明細書は、生体触媒によって製造されたポリ- $\alpha$ -1,4-グルカン(PAG)、熱可塑性的に加工可能なポリマー材料、可塑化に十分な量の水、および水の他のもう一つの可塑剤の可塑性混合物に関する。18頁、19-21行目で説明したように、成分を混合して加工し、熱および/または機械的エネルギーの導入によりTPSを形成する。次に、このTPSを更に加工して、フィルムまたは中空体のような成形部品とすることができる。

記載または例(例えば、例7、8、10、13、15、16および17)のいずれにも、網状構造形成性または網状構造形成成分の成分の別々の調製または溶解については記載がなく、物理的網状構造に関する言及もない。例15(1kgジャガイモ澱粉、0.25kg PAG、0.3kgグリセロール、1gグリオキザル(40%水溶液))では、架橋剤は確かにグリオキザルと共に加えられるが、ここではグリオキザルは化学的架橋剤として作用し、網状構造点は共有的化学結合によって得られ、本発明の教示の意味での微結晶によっては得られない。

機械特性が改良された生物学的に高分解性の成形品を得ることができるが、欧州特許第1103254 A1号明細書におけるように、物理的架橋を欠いている結果、これらの成形品は、水および湿度に対する感受性、脆さおよび形状安定性が不十分であるなどの同様な欠点を有することが確かに述べられている。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/CH 02/00572
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Inventive documents searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than inventive documents to the extent that such documents are included in the data searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, NPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 1 258 242 A (SWISS CAPS RECHTE UND LIZENZEN) 20 November 2002 (2002-11-20) page 3, line 4-52 page 4, line 24-46 page 7, line 3-12 page 7, line 39,40 page 7, line 53 -page 8, line 16; examples	12-19
P,X	WO 02 38132 A (MUELLER ROLF ;TOKKA IVAN (CH); HAUSHAMNS STEPHAN (DE); KIY THOMAS) 16 May 2002 (2002-05-16) cited in the application page 7, line 1 -page 8, line 8 page 15, line 10 -page 18, line 14; claims 12,16; examples	12-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuations of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "C" earlier documents but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, test, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application as filed to understand the schedule or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 March 2003		Date of mailing of the international search report 03/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 18, Petersenstrasse 2 NL - 2200 HP The Hague Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 81 651 app nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Friederich, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CH02/00572

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see supplemental sheet
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CH02/00572

## Continuation of Box I.2

For the following reasons, only a partial search was carried out for the current Claims 1-12 and 14:

The current Claims 1-12 and 14 relate to a disproportionately large number of possible products (shaped bodies) and methods (for the production of shaped bodies), of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts which contain soft capsules and methods for the production of soft capsules such as are indicated in the embodiments.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/CH 02/00572
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 85836 A (MUELLER ROLF ; TOMKA IVAN (CH); BENGS HOLGER (DE); CELANESE VENTURE) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 9,18	12-19
X	EP 1 103 254 A (GREITHER PETER) 30 May 2001 (2001-05-30) cited in the application page 3, line 20-50 page 5, line 3-42 page 6, line 14-51 page 7, line 11-29; examples	12-19
X	WO 99 02600 A (BOEHM GITTE ; BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); MOECHST RES &) 21 January 1999 (1999-01-21) page 18, line 23 -page 19, line 22; examples 8,10,13,15-17 page 21, line 20-23 page 22, line 31 -page 23, line 2	12-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 information on patent family members

 International Application No.  
**PCT/CH 02/00572**

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1258242	A	20-11-2002	EP	1258242 A1	20-11-2002
WO 0238132	A	16-05-2002	DE WO	10055526 A1 0238132 A2	29-05-2002 16-05-2002
WO 0185836	A	15-11-2001	DE WO EP	10022095 A1 0185836 A1 1282663 A1	22-11-2001 15-11-2001 12-02-2003
EP 1103254	A	30-05-2001	EP AU BR WO EP NO SK	1103254 A1 1262801 A 0015669 A 0137817 A1 1229904 A1 20022331 A 6812002 A3	30-05-2001 04-06-2001 23-07-2002 31-05-2001 14-08-2002 11-07-2002 08-10-2002
WO 9902600	A	21-01-1999	DE AU CN WO EP HU JP NO PL US ZA	19729273 A1 8802398 A 1262697 T 9902600 A1 0996674 A1 0004700 A2 2001509528 T 20000025 A 337903 A1 6323265 B1 9806031 A	14-01-1999 08-02-1999 09-08-2000 21-01-1999 03-05-2000 28-04-2001 24-07-2001 04-01-2000 11-09-2000 27-11-2001 11-01-1999

Form PCT/ISAR/10 (patent family annex) (July 1993)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Abrechnungslokal PCT/CH 02/00572
A. KLASSENERGEBNIS DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/48		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestgebiete (Klassifikationsystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte Gebiete sind nicht zum Mindestprinzipal gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche kontaktierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, MPI Data, PAJ		
C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Der. Anspruchs Nr.
E	EP 1 258 242 A (SWISS CAPS RECHTE UND LIZENZEN) 20. November 2002 (2002-11-20) Seite 3, Zeile 4-52 Seite 4, Zeile 24-46 Seite 7, Zeile 3-12 Seite 7, Zeile 39,40 Seite 7, Zeile 53 -Seite 8, Zeile 16; Beispiele ---	12-19
P,X	NO 02 38132 A (MUELLER ROLF ; TOMKA IVAN (CH); HALSMANN STEPHAN (DE); KIR THOMAS) 16. Mai 2002 (2002-05-16) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 1 -Seite 8, Zeile 8 Seite 15, Zeile 10 -Seite 18, Zeile 14; Ansprüche 12,16; Beispiele ---	12-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfälle		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "B" Dieses Dokument, das jedoch mit ein oder auch dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "C" Veröffentlichung, die patentiert ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei anerkennen zu lassen, oder durch die die Veröffentlichungsregeln einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausführt) "D" Veröffentlichung, die sich auf eine künftige Offenbarung einer Erfindung, einer Ausgestaltung oder eines Verfahrens bezieht "E" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem besprochenen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "F" Solche Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern auf dem Verständnis der Erfindung zugrundeliegendes Prinzip oder die ihr zugrundeliegenden Theorie darstellt "G" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann als ein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden "H" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann selbstverständlich ist "I" Veröffentlichung, die integral derselben Patentfälle ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließendes des internationalen Recherchenberichts
27. März 2003		03/04/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 516 Patentamt 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl Fax (+31-70) 340-3078		Berechtigter Bezeichner Friederich, M

Formblatt PCT/ISA/210 (Juni 97) (Juni 1997)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Abkürzungen  
 PCT/CH 02/00572

C./Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 85836 A (MUELLER ROLF ; TOPKA IVAN (CH); BENGS HOLGER (DE); CELANESE VENTURE) 15. November 2001 (2001-11-15) Ansprüche 9, 18	12-19
X	EP 1 103 254 A (GREITHER PETER) 30. Mai 2001 (2001-05-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 20-50 Seite 5, Zeile 3-42 Seite 6, Zeile 14-51 Seite 7, Zeile 11-29; Beispiele	12-19
X	WO 99 02600 A (BOEHM GITTE ; BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); MOECHST RES &) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Seite 18, Zeile 23 -Seite 19, Zeile 22; Beispiele 8, 10, 13, 15-17 Seite 21, Zeile 20-23 Seite 22, Zeile 31 -Seite 23, Zeile 2	12-19

Formblatt PCT/ABZ110 Fortsetzung von Blatt 12 (Juli 1993)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT	
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">                     Internationale Aktenzeichen                      PCT/CH 02/00572                 </div>	
<b>Feld I</b> Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:	
1. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. ... weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu denen Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Ansprüche Nr. ... weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. ... weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.	
<b>Feld II</b> Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:	
1. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.	
2. <input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.	
3. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. ...	
4. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erwähnt:	
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs: <div style="display: inline-block; vertical-align: top; margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  <input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.                     </div>	

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 02 00572

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-12 und 14 wurden aus den folgenden Gründen nur teilweise recherchiert:

Die geltenden Patentansprüche 1-12 und 14 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkte (Formkörper) und Verfahren (zur Herstellung von Formkörpern), von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Weichkapseln und Verfahren zur Herstellung von Weichkapseln beinhalten, wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen  
PCT/CH 02/00572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1258242	A	20-11-2002	EP 1258242 A1	20-11-2002
WO 0238132	A	16-05-2002	DE 10055526 A1 WO 0238132 A2	29-05-2002 16-05-2002
WO 0185836	A	15-11-2001	DE 10022095 A1 WO 0185836 A1 EP 1282663 A1	22-11-2001 15-11-2001 12-02-2003
EP 1103254	A	30-05-2001	EP 1103254 A1 AU 1262801 A BR 0015669 A WO 0137817 A1 EP 1229904 A1 NO 20022331 A SK 6812002 A3	30-05-2001 04-06-2001 23-07-2002 31-05-2001 14-08-2002 11-07-2002 08-10-2002
WO 9902600	A	21-01-1999	DE 19729273 A1 AU 8802398 A CN 1262697 T WO 9902600 A1 EP 0996674 A1 HU 0004700 A2 JP 2001509528 T NO 20000025 A PL 337903 A1 US 6323265 B1 ZA 9806031 A	14-01-1999 08-02-1999 09-08-2000 21-01-1999 03-05-2000 28-04-2001 24-07-2001 04-01-2000 11-09-2000 27-11-2001 11-01-1999

Formblatt PCT/ISA/E19 (Anhang Patentamt) (Juli 1992)

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C076 AA56 BB01 EE38A FF31 GG26

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**